(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0051214
(43) 공개일자 2011년05월17일

(51) Int. Cl.
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7004847
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/076295
(87) 국제공개번호 WO 2010/014117
국제공개일자 2010년02월04일
(30) 우선권주장
61/084,939 2008년07월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
닛토덴코 가부시키가이샤
일본국 오오사카후 이바라기시 시모호즈미 1-1-2
(72) 발명자
니츠 요시로
일본국 홋카이도 삿포로-시 츄오-쿠 기타 3-조 니시 30-초메 2-1-901
유, 레이
미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 스트라타 드라이브 3682
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 약물 담체

(57) 요 약

담체, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 조성물이 본원에서 개시된다. 상기 치료제는 표적 장기 또는 조직 내 섬유증을 억제하거나 또는 암 세포 성장을 억제하는 것과 같은 치료 활성을 가질 수 있다.

(72) 발명자

자오, 강

미국 92081 캘리포니아 비스타 #54 사우스 멜로즈 드라이브 1515

반, 상

미국 92111 캘리포니아 샌 디에고 아틀라스 스트리트 3490

첸, 후

미국 92010 캘리포니아 칼즈배드 바란카 커트 3643

(30) 우선권주장

61/084,947 2008년07월30일 미국(US)
61/084,955 2008년07월30일 미국(US)
61/084,964 2008년07월30일 미국(US)
61/084,968 2008년07월30일 미국(US)
61/084,977 2008년07월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기를 함유하는 치료 조성물:

비-양이온성 중합체 담체, 리포좀 담체, 수지상 담체, 나노재료 담체, 생물구조 (biostructural) 담체 및 미셀 (micelle) 담체로 이루어진 군으로부터 선택되는 담체,

상기 비-양이온성 중합체 담체에 작동적으로 연합된(associated) 표적화제로서, 레티노이드를 함유하는 표적화제; 및

상기 비-양이온성 중합체 담체에 작동적으로 연합된 치료제로서, 상기 치료제가 표적 장기 또는 조직에 전달시 치료 활성을 나타내고, 상기 치료 활성이 표적 장기 또는 조직 내 섬유증 (fibrosis) 의 억제, 및 표적 장기 또는 조직 내 암 세포의 성장 억제로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 레티노이드가 레티놀, 레티날 및 레티노산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 레티노이드가 올-트랜스 (all-trans) 레티놀, 올-트랜스 레티노산, 레티닐 팔미테이트, 11-시스-레티날 및 13-시스-레티노산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 표적 장기가 간, 췌장, 신장, 폐, 식도, 후두, 골수 및 뇌로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화제가, 표적 장기 또는 조직에 전달시 치료 조성물의 전달 선택성에 있어서 표적화제 비함유 대응 치료 조성물에 비해 적어도 약 2 배의 증가를 제공하는 치료 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 전달 선택성에 있어서의 증가가 적어도 약 3 배인 치료 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화제가 정전기적 연합(association)에 의해 담체에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화제가 공유 결합을 통해 담체에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체와 표적화제 사이에 연결기를 추가로 포함하는 치료 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 담체가 상기 연결기를 통해 표적화제에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 치료 조성물의 총 질량을 기준으로 약 1 내지 약 50% (중량/중량) 범위의 표적화제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 치료 조성물의 총 질량을 기준으로 약 10 내지 약 30% (중량/중량) 범위의 표적화제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 치료 조성물의 총 질량을 기준으로 약 20 내지 약 40% (중량/중량) 범위의 표적화제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 정전기적 연합에 의해 담체에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 공유 결합을 통해 담체에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체와 치료제 사이에 연결기를 추가로 포함하는 치료 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 담체가 상기 연결기를 통해 치료제에 작동적으로 연합되는 치료 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 전기적으로 중성인 치료 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 음이온성인 치료 조성물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 양이온성인 치료 조성물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 리포좀 담체인 치료 조성물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 수지상 담체인 치료 조성물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 나노재료 담체인 치료 조성물.

청구항 24

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 생물구조 담체인 치료 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 담체가 다당류인 치료 조성물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 미셀 담체인 치료 조성물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 비-양이온성 중합체 담체인 치료 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 선형 중합체인 치료 조성물.

청구항 29

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 분지형 중합체인 치료 조성물.

청구항 30

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 수용성인 치료 조성물.

청구항 31

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 수불용성인 치료 조성물.

청구항 32

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 생분해성인 치료 조성물.

청구항 33

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 비-생분해성인 치료 조성물.

청구항 34

제 27 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 단독중합체인 치료 조성물.

청구항 35

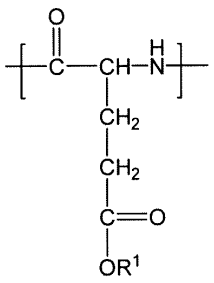
제 27 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 공중합체인 치료 조성물.

청구항 36

제 27 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 2 가지 이상의 중합체의 혼합물을 함유하는 치료 조성물.

청구항 37

제 27 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 I 의 반복 단위체를 함유하는 치료 조성물:



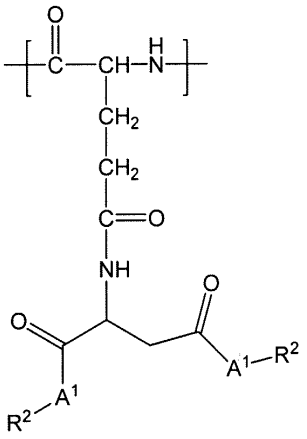
(I)

[식 중:

각각의 R^1 은 수소, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 38

제 27 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 II 의 반복 단위체를 함유하는 치료 조성물:



(II)

[식 중:

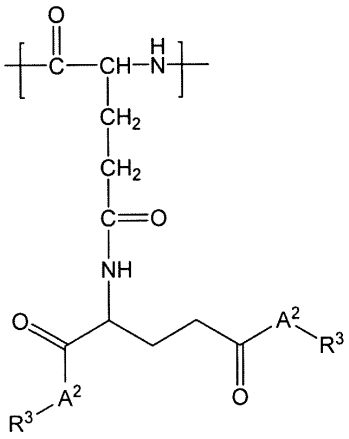
각각의 A^1 는 독립적으로 산소 및 NR^4 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의 치환된 C_{6-20} 아릴, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 39

제 27 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 III 의 반복 단위체를 함유하는 치료 조성물:



(III)

[식 중:

각각의 A^2 는 독립적으로 산소 및 NR^5 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

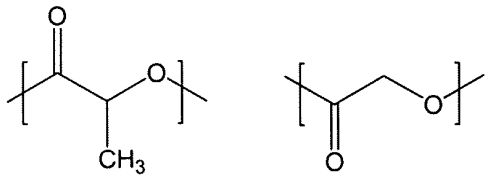
각각의 R^3 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의 치환된 C_{6-20} 아릴, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이

루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 40

제 27 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 IV 및 화학식 V 로 이루어진 군으로부터 선택되는 반복 단위체를 함유하는 치료 조성물:



(IV)

(V)

청구항 41

제 40 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체를 전부 함유하는 치료 조성물.

청구항 42

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 폴리-글루탐산 (PGA) 을 함유하는 치료 조성물.

청구항 43

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 폴리(ɣ-L-글루타밀글루타민) (PGGA) 을 함유하는 치료 조성물.

청구항 44

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 폴리(ɣ-L-아스파르틸글루타민) (PGAA) 을 함유하는 치료 조성물.

청구항 45

제 27 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA) 을 함유하는 치료 조성물.

청구항 46

제 27 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 마이크로입자를 함유하는 치료 조성물.

청구항 47

제 27 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-양이온성 중합체 담체가 나노입자를 함유하는 치료 조성물.

청구항 48

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 세포독성인 치료 조성물.

청구항 49

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 TGFβ 억제제, MMP 촉진제(promotor), HGF 촉진제, TIMP 생성 억제제, PPARɣ 리간드, 안지오텐신 활성 억제제, PDGF 억제제, 나트륨 채널 억제제, 및 아폽토시스 유도제로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 조성물.

청구항 50

제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 표적 장기 또는 조직에 전달될 때 성상세포의 활성화를 실질적으로 억제하는 치료 조성물.

청구항 51

제 1 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 핵산을 포함하는 치료 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 치료제가 표적 장기 또는 조직에 전달될 때 콜라겐의 생성을 실질적으로 억제하는 치료 조성물.

청구항 53

제 51 항 또는 제 52 항에 있어서, 상기 치료제가 표적 장기 또는 조직에 전달될 때 메탈로프로테이나제의 조직 억제제 (TIMP) 및 분자 샤페론 (chaperone) 으로 이루어진 군으로부터 선택된 약제의 활성을 실질적으로 억제하는 치료 조성물.

청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 분자 샤페론이 HSP47 인 치료 조성물.

청구항 55

제 51 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 siRNA, DNA, RNA 및 안티센스 핵산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 조성물.

청구항 56

제 1 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제가 항암제인 치료 조성물.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 상기 항암제가 파클리탁셀인 치료 조성물.

청구항 58

제 1 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 조성물의 총 질량을 기준으로 약 25 내지 약 75% (중량/중량) 범위의 치료제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 59

제 1 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 조성물의 총 질량을 기준으로 약 30 내지 약 60% (중량/중량) 범위의 치료제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 60

제 1 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 조성물이 조성물의 총 질량을 기준으로 약 40 내지 약 70% (중량/중량) 범위의 치료제 양을 포함하는 치료 조성물.

청구항 61

제 1 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제 및 희석제로부터 선택되는 한가지 이상을 추가로 포함하는 치료 조성물.

청구항 62

제 1 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 치료 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이상 섬유증을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 상태의 치료 방법.

청구항 63

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 섬유성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 64

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 섬유성 질환인 방법.

청구항 65

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 간 섬유증, 간경화, 췌장염, 췌장 섬유증, 낭포성 섬유증, 성대 상흔, 성대 점막 섬유증, 후두 섬유증, 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증 및 신장기원 전신성 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 66

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 간 섬유증인 방법.

청구항 67

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 암인 방법.

청구항 68

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 폐암, 췌장암, 유방암, 간암, 위암 및 결장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 69

제 62 항에 있어서, 상기 상태가 췌장암인 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 본 출원은 2008년 7월 30일에 출원된 미국 임시출원 일련번호 61/084,939; 2008년 7월 30일에 출원된 61/084,947; 2008년 7월 30일에 출원된 61/084,977; 2008년 7월 30일에 출원된 61/084,968; 2008년 7월 30일에 출원된 61/084,955; 및 2008년 7월 30일에 출원된 61/084,964 에 대해 우선권을 청구하며; 이들 문헌은 전부 그 어떤 목적으로든 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본원은 유기화학, 약제화학, 생화학, 분자생물학 및 의학의 분야에 관련된 조성물 및 방법을 개시한다. 특히, 본원에 개시된 구현예들은 활성화제를 세포로 전달하기 위한 조성물 및 방법, 및 섬유증 (fibrosis) 을 특징으로 하는 질병 및 장애의 치료 및 완화를 위한 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 섬유증, 즉 신체내 과잉 섬유성 결합 조직 (excess fibrous connective tissue) 의 발달은 간섬유증 (hepatic fibrosis), 췌장섬유증 (pancreatic fibrosis), 성대상흔 (vocal cord scarring) 및 많은 형태의 암과 같은 수많은 질병 및 장애와 연관되어 있다.

[0006] 다양한 접근법들이 장기 또는 조직에서 섬유증을 억제하기 위한 시도를 해왔다. 한가지 접근법은 하나 이상의 성상세포 (stellate cells) 의 활성화를 억제하는 것일 수 있는데, 여기서 이러한 세포들의 활성화는 세포외 기질 (extracellular matrix, ECM) 의 증가된 생성을 특징으로 한다. 다른 접근법들은 콜라겐 분해 촉진또는 콜라겐 대사 조절과 같이 콜라겐 생성의 억제에 관한 것이다. 그러나, 표적화를 필요로 하는 특정 장기 또는 조직을 표적화하는 것이 어려울 수 있다.

발명의 내용

[0007] 개요

[0008] 본원에 개시된 일부 구현예들은 담체, 상기 담체와 작동적으로 연합된(associated) 표적화제 (targeting agent), 및 상기 담체와 작동적으로 연합된 치료제로서 표적 장기 또는 조직에 전달시 치료 활성을 나타내는 치료제를 포함하는 치료 조성물에 관한 것으로, 해당 치료 활성은 표적 장기 또는 조직내의 섬유증 억제 및 표적 장기 또는 조직내의 암 세포의 성장 억제로부터 선택된다.

[0009] 일부 구현예는, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 희석제로부터 선택되는 적어도 하나를 추가로 포함하는 본원에 개시된 치료 조성물에 관한 것이다.

[0010] 일부 구현예는, 투여가 필요한 대상체에 본원에 개시된 치료 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 이상 섬유증을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 상태 (condition) 를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0011] 다른 구현예들은 이상 섬유증을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 상태를 치료하기 위한 본원에 개시된 치료 조성물의 용도를 제공한다.

[0012] 또 다른 구현예들은 이상 섬유증을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 상태를 치료하기 위한 본원에 개시된 치료 조성물을 제공한다.

[0013] 이들 구현예 및 기타 구현예는 아래에 보다 상세히 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 폴리-L-글루탐산 및 레티놀을 포함하는 비-양이온성 중합체 담체의 제조에 대한 반응식을 도시한다.

도 2는 폴리-(γ-L-글루타밀글루타민) 및 레티놀을 포함하는 비-양이온성 중합체 담체의 제조에 대한 반응식을 도시한다.

도 3은 폴리-L-글루탐산, 레티놀 및 파클리탁셀을 포함하는 치료 조성물의 제조를 위한 반응식을 도시한다.

도 4는 폴리-(γ-L-글루타밀글루타민), 레티놀 및 파클리탁셀을 포함하는 치료 조성물의 제조를 위한 반응식을 도시한다.

도 5는 예시 리포좀 담체를 도시한다.

도 6은 각각 2 가지 예시 수지상 담체인, 덴드리머 및 덴드론을 도시한다.

도 7은 예시 미셀 담체를 도시한다.

도 8은 Texas Red-비-양이온성 중합체 담체-콜레스테롤 복합체와 비교해 Texas Red-비-양이온성 중합체 담체-레티노이드 복합체의 세포 흡수를 설명하는 그래프이다.

도 9는 Texas Red-덱스트란-올레산 복합체와 비교해 Texas Red-덱스트란-레티노이드 복합체의 세포 흡수를 설명하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 상세한 설명

[0016] 다르게 정의되어 있지 않다면, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 인용된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 간행물은 다른 언급이 없다면 그의 전체가 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 본원에서 용어에 대해 여러개의 정의가 있는 경우, 다른 언급이 없다면 해당 절에서의 정의가 우선적인 것이다.

[0017] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "담체" 는 비-양이온성 중합체 담체, 리포좀 담체, 수지상 담체, 나노재료 담체, 생물구조 담체, 또는 미셀 담체를 포함하는 각종 유형의 물질들을 지칭하기 위해 이용될 수 있다. 담체는 하나 이상의 제제, 예를 들어 치료제 및/또는 표적화제와 작동적으로 연합될 수 있다. 그러한 맥락에서, "작동적으로 연합된" 은 상기 담체 및 약제(들) 사이의 전기적 상호작용을 지칭한다. 상기 상호작용은, 이에 제한되지 않으나, 공유 결합, 극성 공유 결합, 이온 결합, 정전기적 연합, 배위적 공유 결합, 방향족 결합, 수소

결합, 쌍극자, 또는 반 데르 발스 (van der Waals) 상호작용을 포함하는 화학적 결합의 형태를 취할 수 있다. 당업자는 상기 상호작용이 광범위하게 가변적일 수 있음을 이해할 것이다.

[0018] 담체는 신체 일부분으로부터 표적 세포 또는 조직으로 및/또는 표적 세포 또는 조직으로 작동적으로 연합되어 있는 하나 이상의 약제의 수송을 촉진하는 물질이다. 담체는 전기적으로 하전 (예를 들어, 음으로 하전 또는 양으로 하전되어 있을 수 있거나 또는 전기적으로 중성일 수 있다. 당업자는 담체가 양이온성인지, 음이온성인지 또는 전기적인지 중성인지 여부를 결정함에 있어서, 중합체 담체와 작동적으로 연합된 임의의 표적화제 및/또는 치료제가 담체의 일부분으로 간주되지 않음을 감안할 것이다. 달리 말하면, 임의의 표적화제 및/또는 치료제에 의해 담지되는 임의의 전하는, 담체가 양이온성인지, 음이온성인지 또는 전기적 중성인지 여부를 결정할 때에는 무시된다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "비-양이온성 중합체 담체" 는 하나 이상의 약제에 의해 작동적으로 연합될 수 있는 음이온성 (예를 들어, 음으로 하전) 또는 전기적으로 중성인 중합체를 지칭한다.

[0020] 본원에 사용된 용어 "지질" 은 임의의 지용성 (예를 들어, 친유성) 분자를 지칭한다. 지질에는, 이에 제한되지 않으나, 오일, 왁스, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드 및 포스포리피드가 포함될 수 있다.

[0021] "리포좀 담체" 는 하나 이상의 약제와 작동적으로 연합될 수 있는 수성 매질 내에 실질적으로 근접한 구조를 형성하는 극성, 친수성 기에 결합된 지질을 포함하는 지질 이중층 구조를 지칭한다. 리포좀 담체의 한 예시는 도 5 에 제시된다. 리포좀 담체는 단일 지질 이중층를 포함하여 이루어질 수 있거나 (즉, 유니라멜라 (unilamellar)), 또는 2 가지 이상의 동심 지질 이중층을 포함하여 이루어질 수 있다 (즉, 멀티라멜라 (multilamellar)). 리포좀 담체는 형태 면에서 대략 구형이거나 또는 타원형일 수 있다.

[0022] 용어 "수지상 담체" 는 하나 이상의 약제와 작동적으로 연합될 수 있는 덴드리머, 덴드론 또는 그의 유도체를 지칭한다.

[0023] 용어 "덴드리머 (dendrimer)" 는 코어 (core) 를 갖고 그로부터 나오는 분지 구조의 다중 쉘을 가진 거대분자를 지칭한다. 용어 "덴드론 (dendron)" 은 중심점으로부터 나오는 분지들를 갖는 덴드리머의 일종이다. 덴드리머 및 덴드론의 그림이 포함된 예시가 도 6 에 제시된다. 덴드리머 및 덴드론의 두가지 모두에 대해, 분지들은 코어에 직접 또는 연결기를 통해 연결될 수 있다. 덴드리머는 도 6 에 도시한 바와 같이 일반적으로 다중 쉘 또는 "세대 (generation)", 예를 들어 G1, G2, G3 등을 포함한다. 반복되는 반응 연쇄가 종종 덴드리머에 각 세대를 추가하기 위해 이용된다.

[0024] 수지상 담체의 형상 및 크기는 가변적일 수 있다. 일부 경우에서, 수지상 담체는 형상 면에서 대략 구형 또는 구상형일 수 있다. 추가로, 수지상 담체는 약 15 옹스트롬 (Å) 내지 약 250 Å 범위의 직경, 및 예를 들어 약 500 달톤 내지 약 2 백만 달톤에 해당하는 분자량 범위를 가질 수 있다. 덴드리머는 여러 공급사 (예를 들어, Dendritech, Midland, Michigan) 로부터 시판하여 입수할 수 있거나, 또는 당업자에게 공지된 방법으로 합성될 수 있다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "나노재료 담체" 는 하나 이상의 약제에 작동적으로 연합될 수 있는 약 100 nm 내지 약 1 nm 범위의 최대 치수를 가진 물질을 지칭한다. 예시 나노재료 담체에는 나노입자, 나노중합체 및 나노구체가 포함된다.

[0026] "나노입자" 는 모든 치수에서 약 100 nm 내지 약 1 nm 인 입자를 지칭한다. 나노입자는 임의의 형상 (shape) 및 임의의 형태 (morphology) 를 가질 수 있다. 나노입자의 예시에는 나노분말, 나노클러스터, 나노결정, 나노구체, 나노섬유 및 나노튜브가 포함된다.

[0027] "나노중합체" 는 중합시 어셈블하여 예를 들어 나노로드 (nanorod), 나노섬유 또는 나노구체와 같은 나노입자를 형성하는 중합체를 지칭한다.

[0028] "나노구체" 는 형상에 있어서 대략 구체인 나노입자의 한 유형을 지칭한다. 일부의 경우, 나노구체는 하나 이상의 약제가 작동적으로 연합될 수 있는 중공 코어를 가질 수 있다.

[0029] "풀러렌 (Fullerene)" 은, 이에 제한되지 않으나 구형 풀러렌 (예를 들어, C_{60}), 탄소 나노튜브, 풀러렌 유도체 및 나노튜브 유도체를 포함하는 탄소 분자의 동소체를 지칭한다.

[0030] 용어 "마이크로입자(microparticle)" 는 전체 치수에서 대략 100 nm 내지 대략 1000 nm 의 범위의 크기를 갖는 입자를 뜻한다. 마이크로입자는 임의의 형상 및 임의의 형태를 가질 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "생물구조 담체" 는 생물구조 담체의 주된 단위체가 아미노산 및/또는 당류이고, 하나 이상의 약제에 작동적으로 연합되어 있는 중합체 또는 화합물을 지칭한다. 생물구조 담체의 예시에는 당, 단백질 및 펩티드 뿐만 아니라 그의 반합성적 유도체가 포함된다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "당 (sugar)" 은 단당류, 올리고당류 및 다당류를 지칭한다. "다당류" 는 글리코시드 결합에 의해 합해지는 반복적인 단당류 단위체를 포함하여 이루어지는 중합체이다. "올리고당류" 는 글리코시드 결합에 의해 합해지는 2 내지 10 개의 단당류 단위체를 포함하여 이루어지는 다당류이다. 당은 자연 발생적이거나 또는 합성일 수 있다. 당의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 글루코오스 (덱스트로오스), 프룩토오스, 갈락토오스, 자일로오스, 리보오스, 수크로오스, 셀룰로오스, 시클로덱스트린 및 전분이 포함된다.

[0033] 용어 "시클로덱스트린" 은 α-(1,4) 글리코시드 결합에 의해 결합된 반복적인 글루코피라노오스 단위체를 포함하여 이루어지는 고리형 다당류를 지칭한다. 시클로덱스트린은 올리고당일 수 있다. 예시 올리고당에는 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린 및 γ-시클로덱스트린이 포함된다. 시클로덱스트린은 비치환이거나 또는 치환되어 있을 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "단백질" 은 펩티드 결합에 의해 합해지는 50 개 이상의 아미노산 단위체를 포함하여 이루어지는 천연 또는 합성 화합물을 지칭한다. 단백질은 3 차원 구조, 예를 들어 3 차 구조로 폴딩되어 있는 아미노산 사슬일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "펩티드" 는 펩티드 결합에 의해 합해진 2 내지 49 개의 아미노산 단위체를 포함하여 이루어진 천연 또는 합성 화합물을 지칭한다. 펩티드는 선형 또는 폴딩된 배치를 가질 수 있다. 단백질 및 펩티드 내에 존재하는 아미노산은 자연 발생적 및/또는 비-자연 발생적일 수 있다.

[0035] "알부민" 은 가열시 응집하는 수용성 단백질의 한 부류를 지칭한다. 알부민은 예를 들어 혈청, 유(乳) 및/또는 난 (卵) 에서 일반적으로 발견될 수 있다.

[0036] 용어 "미셀 담체" 는 하나 이상의 약제와 작동적으로 연합될 수 있는 양친성 분자의 응집체를 지칭한다. 미셀 담체는 소수성 코어 또는 친수성 코어를 가질 수 있다. 미셀 담체의 예시를 도 7 에 제시한다. 미셀 담체는 대략 구체를 포함하는 다양한 형상을 가질 수 있다.

[0037] 용어 "표적화제" 는 특정 표적 장기 또는 조직에 대한 선택성을 나타내는 화합물을 지칭한다. 표적화제는 작동적으로 연합되어 있는 조성물이 특정 장기 또는 조직을 향하게 할 수 있다. 표적화제는 담체 및/또는 하나 이상의 기타 화합물에 작동적으로 연합될 수 있다.

[0038] "레티노이드" 는 헤드-투-테일 (head-to-tail) 방식으로 연결되는 4 개의 이소프레노이드 (isoprenoid) 단위체로 이루어지는 화합물의 한 부류이다 [참고문헌: G. P. Moss, "Biochemical Nomenclature and Related Documents," 2nd Ed. Portland Press, pp. 247-251 (1992)]. "비타민 A" 는 레티놀의 생물학적 활성을 정성적으로 나타내는 레티노이드에 대한 포괄적 기술용어이다. 본원에 사용된 바와 같이, 레티노이드는 제 1 세대, 제 2 세대 및 제 3 세대 레티노이드를 포함하는 천연 및 합성 레티노이드를 지칭한다. 자연적으로 발생하는 레티노이드의 예시에, 이에 제한되지 않으나 (1) 11-시스-레티날, (2) 올-트랜스 (all-trans) 레티놀, (3) 레티닐팔미테이트, (4) 올-트랜스 레티노산 및 (5) 13-시스-레티노산이 포함된다.또한, 용어 "레티노이드" 는 레티놀, 레티날 및 레티노산을 포함한다.

[0039] 용어 "치료" 는 질환 또는 상태의 임의의 원치 않는 징후 (signs) 또는 증상 (symptoms) 을 어느 정도까지 완화, 예방 또는 억제하는 것을 뜻한다. 이러한 원치않는 징후는 대상체의 웰빙 (well-being) 또는 외양의 전체적 느낌이 악화되는 것을 포함할 수 있다. 이 용어가 반드시 질환 또는 상태의 전체적 치료 또는 소멸을 나타내는 것은 아니다. "치료제" 는 포유동물에게 치료적 유효량을 투여하면 포유동물에게 치료적 이익 (benefit) 을 제공하는 화합물이다. 치료제는 본원에서 약물로 언급될 수 있다. 당업자는 용어 "치료제" 가 규제의 승인 (regulatory approval) 을 받은 약물에 한정되지 않는다는 것을 이해할 것이다. "치료제" 는 적어도 하나의 리포좀 담체 및/또는 다른 제제와 작동가능하게 연합될 수 있다.

[0040] 본원에서 "섬유증" 은 통상적인 의미로 사용되고 장기 또는 조직에서 회복 (reparative) 또는 반응 과정의 일환으로 섬유성 상흔 유사 (scar-like) 결합조직의 발생을 뜻한다. "이상 섬유증 (abnormal fibrosis)" 은 장기 또는 조직의 기능을 어느 정도까지 손상시킬 정도로 장기 또는 조직에서 섬유성 상흔 유사 결합조직이 발생하는 것을 뜻한다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같이, "링커 (linker)" 및 "연결기 (linking group)" 는 하나의 화학 잔기 (moiety) 를 다른 화학 잔기에 연결하는 하나 이상의 원자를 지칭한다. 연결기의 예시에는 아미드, 에스테르, 카보네이트 및

에테르와 같은 상대적으로 저분자량 기뿐만 아니라 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 과 같은 고분자량 연결기가 포함된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, "m" 및 "n" 이 정수인 "C_m 내지 C_n" 은 알킬, 알케닐 또는 알키닐기에서의 탄소수, 또는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기의 고리에서의 탄소수를 지칭한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리, 시클로알키닐 고리, 아릴 고리, 헤테로아릴 고리 또는 헤테로알리시클릴 고리가 "m" 내지 "n" 개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C_1 내지 C_4 알킬" 기는 1 내지 4 탄소수를 갖는 모든 알킬기, 즉, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- 및 $(CH_3)_3C$- 를 지칭한다. "m" 및 "n" 이 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴 기와 관련하여 지정되지 않았다면, 상기 정의에서 개시된 가장 넓은 범위라고 추정되어야 한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬" 은 완전 포화된 (이중 결합 또는 삼중 결합이 전혀 없음) 탄화수소기를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 알킬기는 1 내지 50 개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (본원에서, 수적 범위가 표시되는 경우 (예를 들어, "1 내지 50") 는 주어진 범위에서 각각의 정수를 나타내며, 예를 들어 "1 내지 50 개의 탄소수" 는 알킬기가 탄소수 1 개, 탄소수 2 개, 탄소수 3 개 등, 50 개 이하의 탄소수로 이루어질 수 있음을 나타내며, 탄소수 범위에 제한이 없는 용어 "알킬" 을 사용하는 경우에도 동일한 의미를 갖는다). 알킬 기는 또한 1 내지 30 개의 탄소 원자를 포함하는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 5 개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 "C_1-C_4 알킬" 또는 유사한 표현으로 기술될 수 있다. 단지 예시로써, "C_1-C_4 알킬" 은 알킬쇄 중 1 내지 4 개의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, s-부틸 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인 알킬기에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등이 포함된다.

[0044] 알킬기는 치환되거나 비치환일 수 있다. 치환시, 치환기는 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릭)알킬, 히드록시, 보호된 히드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알킬), 할로알콕시 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 그의 보호된 유도체로부터 개별적으로 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐" 은 선형 또는 분지형 탄화수소 내에 하나 이상의 이중결합을 포함하는 알킬기를 뜻한다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)은 다르게 정의되어 있지 않다면, 알킬기와 관련하여 상술한 동일한 기들로부터 선택될 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐" 은 선형 또는 분지형 탄화수소 내에 하나 이상의 삼중결합을 포함하는 알킬기를 뜻한다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)은 다르게 정의되어 있지 않다면, 알킬기와 관련하여 상술한 동일한 기들로부터 선택될 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴" 은 완전히 비편재화된 파이-전자시스템을 가진 탄소고리(모든 탄소) 일환 또는 다환 방향족 고리 시스템을 말한다. 아릴기의 예시에는, 이에 제한되지 않으나 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌이 포함된다. 아릴기의 고리는 5 내지 50 개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기가 다르게 언급되어 있지 않다면, 수소원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테르아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미드, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알킬), 할로알콕시 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환 아미노기를 포함하는 아미노, 그의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기인 치환기(들)로 치환된다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴" 은 하나 이상의 헤테로원자 즉, 이에 제한되지 않으나, 질소, 산소 및 황을 포함하는 탄소 이외의 원소를 포함하는 단환 또는 다환 방향족 고리 시스템 (완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 가진 고리 시스템) 을 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리는 5 내지 50 개의 원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로아릴 고리의 예시에는, 이에 제한되지 않으나 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤지미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린, 및 트리아진이 포함된다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테르아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미드, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알킬), 할로알콕시 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 그의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기인 치환기 (들)로 치환된다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알킬" 은 완전히 포화된 (이중 결합이 전혀 없음) 단환 또는 다환 탄화수소 고리 시스템을 말한다. 두 개 이상의 고리로 구성될 때, 고리들은 융합되거나, 가교되거나, 나선 연결방식으로 함께 결합될 수 있다. 시클로알킬기는 C_3 내지 C_{10} 의 범위일 수 있고, 다른 구현예들에서, 이는 C_3 내지 C_8 의 범위일 수 있다. 시클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 전형적 시클로알킬기에는, 이에 제한되지 않으나 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 포함된다. 치환시, 치환기는 달리 언급되지 않으면, 알킬일 수 있거나 알킬기의 치환에 관하여 상기 언급한 치환기들로부터 선택될 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알케닐" 은 고리에서 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 시클로알킬기를 지칭하고, 하나 이상이 있다면, 이중 결합은 고리에서 완전히 비편재화된 파이-전자시스템을 형성할 수 없다 (그렇지 않으면, 본원에 개시된 바와 같이, 상기 기는 "아릴" 일 것이다). 두 개 이상의 고리로 구성될 때, 고리들은 융합되거나, 가교되거나, 나선 연결방식으로 함께 연결될 수 있다. 시클로알케닐기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기는 다르게 언급되어 있지 않다면, 알킬일 수 있거나 알킬기의 치환에 관하여 상기 언급한 치환기들로부터 선택될 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알키닐" 은 고리에서 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 시클로알킬기를 뜻한다. 두 개 이상의 고리로 구성될 때, 고리들은 융합되거나, 가교되거나, 나선 연결방식으로 함께 결합될 수 있다. 시클로알키닐기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기는 다르게 언급되어 있지 않다면, 알킬일 수 있거나 알킬기의 치환에 관하여 상기 언급한 치환기들로부터 선택될 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로시클릴" 및 "헤테로알리시클릴" 은 탄소원자들, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3 내지 18 원의 고리를 지칭한다. "헤테로시클릴" 및 "헤테로알리시클릴" 은 융합되거나, 가교되거나, 나선 연결방식으로 함께 결합될 수 있는 단환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템일 수 있고; "헤테로시클릴" 및 "헤테로알리시클릴" 에서 질소, 탄소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 상기 질소는 임의로 4 차화될 수 있고; 고리는 또한 하나 이상의 이중결합을 포함할 수 있으나, 단, 고리가 모든 고리 전반에서 완전히 비편재화된 파이-전자시스템을 형성하진 않는다. 헤테로시클릴 및 헤테로알리시클릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환될 때, 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테르아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미드, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 할로알킬 (예, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알킬), 할로알콕시 (예, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환 아미노기를 포함하는 아미노, 그의 보호 유도체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기일 수 있다. 이러한 "헤테로알리시클릭" 및 "헤테로알리시클릴" 의 예시에는, 이에 제한되지 않으나 아제피닐, 아크리디닐, 카르바졸릴, 시놀리닐, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산,

1,2-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥솔라닐, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 트리옥산, 헥사히드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸리닐, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐 N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리도닐, 피라졸린, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라히드로피란, 4H-피란, 테트라히드로티오피란, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 및 이들의 벤조-융합된 유사체들 (예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라히드로퀴놀린, 3,4-메틸렌디옥시페닐) 이 포함된다.

[0053] 본원에서 용어 "에스테르" 는 통상적인 의미로 사용되었으며, 따라서 화학식 $-(R)_n-C(=O)OR'$ (식 중, R 및 R' 는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합되어 있는 것) 및 헤테로알리시클릭 (고리 탄소를 통해 결합되어 있는 것) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n 은 0 또는 1 임) 의 화학 잔기를 포함한다.

[0054] 용어 "아미드" 는 본원에서 통상적인 의미로 사용되었으며, 따라서 화학식 $-(R)_n-C(=O)NHR'$ 또는 $-(R)_n-NHC(=O)R'$ (식 중, R 및 R' 는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합되어 있는 것) 및 헤테로알리시클릭 (고리 탄소를 통해 결합되어 있는 것) 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 또는 1 임) 을 가진 화학 잔기를 포함한다. 아미드는 본원에 기술된 바와 같이 약물 분자에 결합된 아미노산 또는 펩티드 분자 내에 포함되어 프로드러그를 형성할 수 있다.

[0055] 본원에 기술된 화합물 상의 임의의 아민, 히드록시 또는 카르복실 측쇄는 에스테르화 또는 아미드화될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해 사용되는 과정 및 특정 기는 당업자에게 공지되어 있고, 참고문헌으로 본원에 포함되는 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 과 같은 참고 문헌에서 쉽게 확인할 수 있다.

[0056] 한 기가 "임의 치환된" 으로 기술되는 경우, 상기 기는 비치환이거나 또는 하나 이상의 언급된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 한 기가 "비치환이거나 또는 치환된" 으로 기술되는 경우, 치환시, 치환기는 하나 이상의 언급된 치환기로부터 선택될 수 있다.

[0057] 달리 언급하지 않는다면, 치환기가 "임의 치환된" 또는 "치환된" 이라고 간주될 때, 이는 치환기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테르아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬 (예를 드러, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알킬), 할로알콕시 (예를 들어, 모노-, 디- 및 트리-치환된 할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환 아미노기를 포함하는 아미노, 및 그의 보호 유도체로부터 독립적으로 및 개별적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 기임을 뜻한다. 상기 치환기들의 보호 유도체들을 형성할 수 있는 보호기들은 당업자에게 공지되어 있고 전체가 참고문헌으로 본원에 포함되는 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 와 같은 참고문헌에서 찾을 수 있다.

[0058] 하나 이상의 키랄 중심을 갖고 있는 본원에 기술된 임의 화합물에서, 절대적인 입체 화학이 명확히 기술되지 않았다면, 각 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 그의 혼합물의 것으로 이해할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 이성질체적으로 순수하거나 또는 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다. 추가로, E 또는 Z 로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 발생시키는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 임의의 화합물에서 각각의 이중 결합은 독립적으로 E, Z 또는 그의 혼합물일 수 있다. 마찬가지로 모든 호변체 형태가 또한 포함되는 것으로 이해될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 보호기들, 아미노산들 및 기타 화합물들에 대한 약칭들은, 다르게 언급되어 있지 않다면, 그들의 통상적 사용, 인지된 약칭들 또는 IUPAC-IUP Commission on Biochemical Nomenclature (See, Biochem. 11 :942-944 (1972)) 에 따른다.

[0060] 본원에 개시된 구현예들은 담체, 상기 담체에 작동적으로 연합된 표적화제, 및 상기 담체에 작동적으로 연합된 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물에 관련된다. 다양한 담체들이 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다.

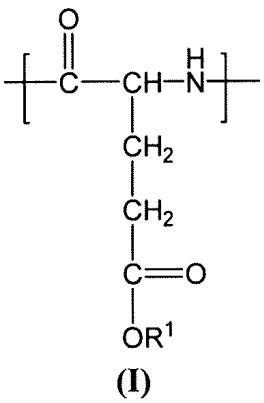
일부 구현예에서, 담체는 비-양이온성 중합체 담체, 리포좀 담체, 수지상 담체, 나노재료 담체, 생물구조 담체 및 미셀 담체로부터 선택될 수 있다.

[0061] 비-양이온성 중합체 담체

[0062] 일부 구현예에서, 담체는 비-양이온성 중합체 담체일 수 있다. 다양한 비-양이온성 중합체 담체가 본원에 개시된 조성물에 이용될 수 있다. 적합한 비-양이온성 중합체가 당업자에게 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 음이온성 (즉, 음으로 하전됨) 일 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 전기적으로 중성일 수 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 선형일 수 있고; 다른 구현예에서는 분지형일 수 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 수용성일 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 수불용성일 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체는 일부 구현예에서 생분해성일 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-생분해성일 수 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 단독중합체를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 폴리-L-글루탐산 (PGA) 일 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 폴리-(γ-L-글루타밀글루타민) (PGGA) 일 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 폴리-(γ-L-아스파르틸글루타민) (PGAA) 일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 공중합체일 수 있다. 예시 공중합체는 폴리-(락트산-코-글리콜산) (PLGA) 이다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 2 가지 이상의 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0063] 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 마이크로입자의 형태일 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 나노입자의 형태일 수 있다.

[0064] 비-양이온성 중합체 담체는 각종 반복 단위체를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다:

[0065] 

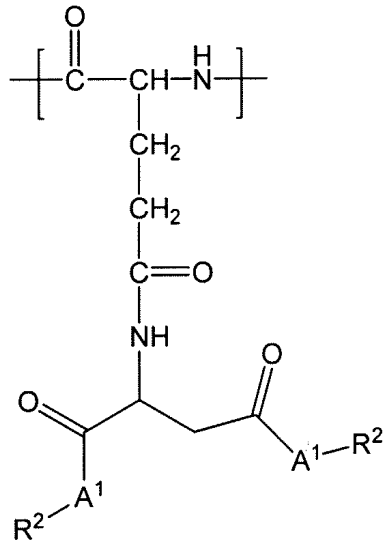
(I)

[0066] [식 중:

[0067] R^1 은 수소, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있음].

[0068] R^1 이 수소인 경우, 화학식 I 의 반복 단위체는 글루탐산의 반복 단위체이다.

[0069] 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다:



(II)

[0070]

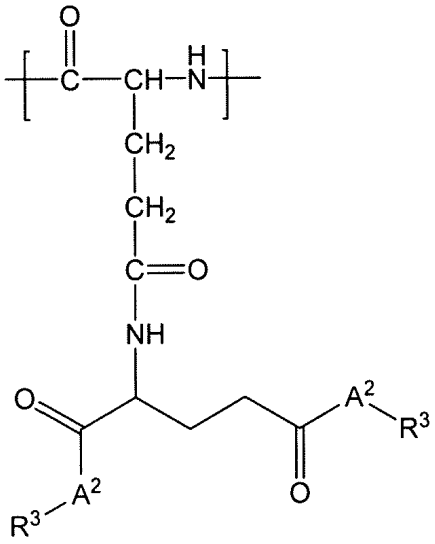
[0071] [식 중:

[0072] 각각의 A^1 는 산소 또는 NR^4 일 수 있고, 여기서 R^4 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있고;

[0073] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의 치환된 C_{6-20} 아릴, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택됨].

[0074] 한 구현예에서, 각각의 A^1 는 산소이고, 각각의 R^2 는 할로겐 및 알칼리 금속, 예를 들어 나트륨으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 각 A^1 이 산소이고 각 R^2 기가 수소인 경우, 화학식 II 의 반복 단위체는 L-아스파르틸-글루타민의 반복 단위체이다.

[0075] 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다:



(III)

[0076]

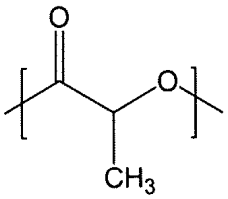
[0077] [식 중:

[0078] 각각의 A^2 는 산소 또는 NR^5 일 수 있고, 여기서 R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0079] 각각의 R^3 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의 치환된 C_{6-20} 아릴, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택됨].

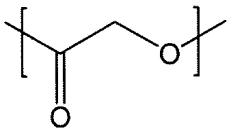
[0080] 한 구현예에서, 각 A^2 는 산소일 수 있고, 각 R^3 는 수소 및 알칼리 금속, 예를 들어 나트륨으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 각 A^2 가 산소이고, 각 R^3 기가 수소인 경우, 화학식 III 의 반복 단위체는 L-글루타밀-글루타민의 반복 단위체이다. 알칼리 금속의 예시에는, 리튬 (Li), 나트륨 (Na), 칼륨 (K), 루비듐 (Rb) 및 세슘 (Cs) 이 포함된다. 한 구현예에서, 화학식 II 및/또는 화학식 III 의 반복 단위체 내의 알칼리 금속은 나트륨일 수 있다.

[0081] 한 구현예는, 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있는 비-양이온성 중합체 담체를 제공한다:



[0082] **(IV)**

[0083] 또다른 구현예는, 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있는 비-양이온성 중합체 담체를 제공한다:



[0084] **(V)**

[0085] 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 화학식 V 로부터 선택되는 반복 단위체를 포함한다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체의 두가지를 전부 포함하는 경우, 상기 담체는 PLGA 일 수 있다.

[0086] 앞서 언급한 바와 같이, 비-양이온성 중합체 담체는 단독중합체일 수 있다. 예를 들어, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I 의 반복 단위체로만 온전히 이루어질 수 있다. 대안적으로, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 의 반복 단위체로 온전히 이루어질 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 III 의 반복 단위체로 온전히 이루어질 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 또는 화학식 V 의 반복 단위체로 온전히 이루어질 수 있다.

[0087] 그러나, 비-양이온성 중합체 담체는 공중합체일 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체가 공중합체인 경우, 상기 공중합체는 화학식 I, II, III, IV 및 V 의 1, 2 또는 그 이상의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II, III, IV 및 V 로부터 선택되는 2 가지 이상의 상이한 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 반복 단위체 기타 반복 단위체, 예를 들어 화학식 I, II, III, IV 및 V 의 반복 단위체를 형성하기 위해 사용되는 단량체와 쉽게 공중합가능한 단량체를 이용하는 공중합 방법으로 형성되는 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 본원에 제공되는 개시 내용에 의해 안내되는 일상적인 실험이 상기 공단량체 및 중합 조건 확인에 이용될 수 있다.

[0088] 비-양이온성 중합체 담체는 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함할 수 있다. 키랄 탄소(별표(*)로 표시될 수 있는)는 우선형(right handed) 또는 좌선형(left handed) 배열을 가질 수 있으며, 따라서 반복 단위체는 라세미체, 거울상이성질체이거나 또는 거울상이성질체가 풍부할 수 있다.

[0089] 비-양이온성 중합체 담체 내 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기

준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 I 및/또는 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0090] 유사하게, 비-양이온성 중합체 담체 내 화학식 III 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 내 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0091] 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 의 반복 단위체 및 화학식 III 의 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 화학식 II 의 반복 단위체 및 화학식 III 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체는, 화학식 II 의 것도 화학식 III 의 것도 아닌 기타 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 화학식 II 의 것도 화학식 III 의 것도 아닌 예시 기타 반복 단위체의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 화학식 I, IV 및 V 의 반복 단위체가 포함된다.

[0092] 화학식 II 및 III 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 갯수를 기준으로 화학식 II 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는, 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는, 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0093] 화학식 III 의 반복 단위체에 있어서, 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0094] 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I 의 반복 단위체, 화학식 II 의 반복 단위체 및 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 화학식 I, 화학식 II 및 III 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 갯수를 기준으로 화학식 II 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 II

의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현에에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 II 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0095] 화학식 III 의 반복 단위체에 있어서, 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 III 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0096] 화학식 II 및 III 의 반복 단위체가 있는 경우와 마찬가지로, 화학식 I 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 I, II 및 III 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 I 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0097] 일부 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다.

[0098] 비-양이온성 중합체 담체 중의 화학식 IV 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0099] 마찬가지로, 비-양이온성 중합체 담체 중의 화학식 V 의 반복 단위체의 백분율은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 비-양이온성 중합체 담체 중의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학

식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0100] 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0101] 한 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 및 V 의 반복 단위체의 총 몰을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰% 의 화학식 V 의 반복 단위체를 포함할 수 있다.

[0102] 본원에 개시된 비-양이온성 중합체 담체는 시판되어 입수가능하고/하거나 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 화학식 II 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체는 폴리글루탐산 및 아미노산, 예컨대 아스파르트산으로 출발하여 제조될 수 있다.

[0103] 대안적으로, 다른 구현예에서, 비-양이온성 중합체 담체는 먼저 출발 폴리글루탐산 재료를 그의 염 형태로 변환하여 만들어질 수 있다. 폴리글루탐의 염 형태는 폴리글루탐산을 적합한 염기, 예를 들어 중탄산나트륨과 반응시켜 수득될 수 있다. 아스파르트산 잔기는 폴리글루탐산의 펜던트 카르복실산 또는 카르복실레이트기에 결합될 수 있다. 폴리글루탐산의 중량 평균 분자량은 제한되지 않으나, 바람직하게는 약 10,000 내지 약 500,000 달톤, 더욱 바람직하게는 약 25,000 내지 약 300,000 달톤이다. 화학식 III 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체는 아스파르트산 대신 글루탐산을 이용해 동일하거나 또는 유사한 과정을 따라 제조될 수 있다. 상기 언급한 반응은 폴리-(ɣ-L-아스파르틸-글루타민) 또는 폴리-(ɣ-L-글루타밀-글루타민) 제조에 이용될 수 있다. 상기 언급한 비-양이온성 중합체 담체 및 그의 합성에 대한 일부 더욱 상세한 사항은 본원에 그의 전체가 참고문헌으로 포함되는, 2006년 12월 1일에 출원된, 발명의 명칭이 "폴리글루타메이트-아미노산 콘쥬게이트 및 방법" 인 미국특허공보 2007-0128118 에서 찾을 수 있다.

[0104] 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체는 시판하여 입수할 수 있고, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 화학식 IV 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체는 락트산으로 출발하여 제조될 수 있다. 락트산은 반응하여 락타이드를 수득할 수 있고, 이는 이어서 중합될 수 있다. 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체도 또한 시판하여 입수할 수 있고, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 비-양이온성 중합체 담체는 클로로아세트산을 적합한 염기, 예를 들어 수산화나트륨과 반응시켜 제조할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이, 비-양이온성 중합체 담체는 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 비-양이온성 중합체 담체가 화학식 IV 의 반복 단위체 및 화학식 V 의 반복 단위체를 포함하는 경우, 담체는 PLGA 일 수 있다. 상기 공중합체는 시판하여 입수할 수 있고, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0105] 당업자는, 담체를 비-양이온성으로 만들기 위해 출발 단량체의 염 형태가 사용될 수 있다는 점을 감안할 것이다. 마찬가지로, 중합 후, 결과로서 수득한 중합체는 임의의 잔류 양전하를 중화시키기 위해 염기를 이용해 처리될 수 있다.

[0106] 리포좀 담체

[0107] 일부 구현예에서, 담체는 리포좀 담체일 수 있다. 각종 리포좀 담체는 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 리포좀 담체는 당업자에게 공지되어 있고, 각종 특성, 예컨대 지질 이중층의 견고성, 지질 이중층의 전기적 전하 및/또는 리포좀 담체의 시약 중 하나 또는 두가지 모두에 대한 상용성을 기준으로 선별될 수 있다.

일부 구현예에서, 리포좀 담체는 포스포리피드를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 리포좀 담체는 천연 포스포리피드, 예컨대 난 (卵) 포스파티딜콜린, 난 포스파티딜에탄올아민, 대두 포스파티딜콜린, 레시틴, 및 스핑고미엘린을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 리포좀 담체는 합성 포스포리피드를 포함할 수 있다. 합성 포스포리피드에는, 이에 제한되지 않으나, 합성 포스파티딜콜린, 리소-포스파티딜콜린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린 및 이들의 유도체가 포함된다. 합성 포스포리피드는 다양한 수단으로 유도체화될 수 있는데, 예를 들어 합성 포스포리피드는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 잔기를 포함하는 소위 "PEG화" 포스포리피드일 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 리포좀 담체는 양이온성일 수 있다. 다른 구현예에서, 리포좀 담체는 전기적으로 중성일 수 있다. 또다른 구현예에서, 리포좀 담체는 음이온성일 수 있다. 당업자는 각종 지질이 리포좀 담체에 대해 원하는 총 전기 전하를 수득하도록 선택될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0109] 수지상 담체

[0110] 일부 구현예에서, 담체는 수지상 담체일 수 있다. 각종 수지상 담체가 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 수지상 담체는 당업자에게 공지되어 있고, 작동적으로 연합될 약제 뿐만 아니라 수지상 담체의 원하는 특성에 따라 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 수지상 담체는 덴드리머일 수 있다. 한 구현예에서, 수지상 담체는 덴드론일 수 있다.

[0111] 앞서 논의된 바와 같이, 수지상 담체에는 코어 분자가 포함된다. 예시 코어 분자에는, 이에 제한되지 않으나, 알킬 디아민, 예컨대 에틸렌디아민, 1,4-디아미노부탄, 1,6-디아미노헥산 및 1,12-디아미노데칸; 아민, 예컨대 암모니아; 시스타민; 알킬 이민, 예컨대 폴리(에틸렌이민) (PEI); 및 염소화 인 화합물, 예컨대 시클로트리포스파젠 및 티오포스포릴이 포함된다. 수지상 담체는 일반적으로 하나 이상의 분지성 기를 포함한다. 예시 분지성 기에는, 이에 제한되지 않으나, 알킬 이민, 예컨대 폴리(프로필렌이민) (PPI) (예를 들어, DAB-Am-16), 3 차 아민, 예컨대 폴리(아미도아민) (PAMAM), 폴리(아미노산), 예컨대 폴리(라이신), 및 폐녹시메틸(메틸히드라조노) (PMMH) 가 포함된다.

[0112] 일부 구현예에서, 분지성 기는 폴리(프로필렌이민) 을 포함해서는 안된다. 다른 구현예에서, 분지성 기는 폴리(아미도아민) 을 포함해서는 안된다. 또다른 구현예에서, 분지성 기는 폴리(라이신) 을 포함해서는 안된다. 일부 구현예에서, 수지상 담체는 폴리(프로필렌이민) 을 포함해서는 안된다. 다른 구현예에서, 수지상 담체는 폴리(아미도아민) 을 포함해서는 안된다. 또다른 구현예에서, 수지상 담체는 라이신 및/또는 폴리(라이신) 을 포함해서는 안된다. 한 구현예에서, 수지상 담체는 PAMAM 를 포함해서는 안된다. 한 구현예에서, 수지상 담체는 DAB-Am-16 여서는 안된다. 한 구현예에서, 수지상 담체는 폴리(라이신) 이어서는 안된다.

[0113] 수지상 담체의 분지 갯수는 다양할 수 있다. 한 구현예에서, 수지상 담체는 2 개 이상의 분지를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 수지상 담체는 3 개 이상의 분지를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 수지상 담체는 4 개 이상의 분지를 포함할 수 있다. 더욱이, 앞서 논의한 바와 같이, 수지상 담체는 하나 이상의 세대를 포함할 수 있다. 분지성 기의 각 세대는 되풀이되거나 또는 반복되는 화학 반응을 통해 합성될 수 있다. 일부 구현예에서, 수지상 담체는 분지성 기의 1 개 세대를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 수지상 담체는 분지성 기의 2 개 세대를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 분지성 기의 2 개 이상의 세대를 포함할 수 있다.

[0114] 일부 구현예에서, 수지상 담체의 적어도 일부분이 소수성일 수 있다. 일부 구현예에서, 수지상 담체의 적어도 일부분이 친수성일 수 있다. 한 구현예에서, 수지상 담체의 적어도 일부분이 소수성일 수 있고, 상기 수지상 담체의 다른 일부분이 친수성일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 수지상 담체는 양이온성일 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 수지상 담체는 전기적으로 중성일 수 있다. 또다른 구현예에서, 상기 수지상 담체는 음이온성일 수 있다. 당업자는 원하는 특성을 나타내는 수지상 담체를 수득하기 위해 각종 출발 물질이 선택될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0115] 나노재료 담체

[0116] 일부 구현예에서, 담체는 나노재료 담체일 수 있다. 각종 나노재료 담체가 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 나노재료 담체는 당업자에게 공지되어 있고, 본원에 제공된 안내에 의한 정보를 근거로 작동적으로 연합되는 약제에 따라 선별될 수 있다. 일부 구현예에서, 나노재료 담체는 나노입자일 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자는 금속을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 나노입자는 금 나노입자일 수 있다. 한 구현예에서, 상기 금 나노입자는 양으로 하전되어 있을 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 금 나노입자는 음으로 하전되어 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 나노입자는 나노구체일 수 있다.

[0117] 한 구현예에서, 상기 나노입자는 나노중합체일 수 있다. 나노중합체일 수 있는 중합체의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 폴리-(락트-코-글리콜산) (PLGA), 폴리알킬시아노아크릴레이트 (PACA), 폴리엡실론-카프로락톤 (PCL), 및 폴리락타이드 (PLA) 일 수 있다. 한 구현예에서, 나노재료 담체는 PLGA 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0118] 다른 구현예에서, 나노입자는 풀러렌일 수 있다. 풀러렌은, 이에 제한되지 않으나, 구형, 타원형, 원통형 및 평면형을 포함하는 다양한 형상으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 원통형 형상의 풀러렌 나노입자는 탄소 나노튜브일 수 있다. 한 구현예에서, 상기 탄소 나노튜브는 단일벽 (single-walled)의 것일 수 있다. 다른 구현예에서, 탄소 나노튜브는 다중벽 (multi-walled)의 것일 수 있다. 탄소 나노튜브는, 이에 제한되지 않으나, 암체어 (armchair), 지그-재그 (zig-zag) 및 키랄 (chiral)을 포함하는 다양한 배향의 것일 수 있다. 탄소 나노튜브의 직경은 약 0.1 nm 내지 약 10 nm 의 범위일 수 있다. 예시 직경은 약 1 nm 이다. 한 구현예에서, 추가적인 관능기가 탄소 나노튜브에 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 관능기는 탄소 나노튜브에 결합되어 세포막을 가로지르는 수송을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 친수성 기가 탄소 나노튜브의 말단에 결합될 수 있다.

[0119] 생물구조 담체

[0120] 일부 구현예에서, 담체는 생물구조 담체일 수 있다. 각종 생물구조 담체가 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 생물구조 담체가 당업자에게 공지되어 있고, 본원에 제공되는 안내에 의한 정보를 바탕으로, 작동적으로 연합되는 약제에 따라 선별될 수 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 생물구조 담체 내 주된 단위체는 당류 단위체이다. 주된 단위체가 당류인 한가지 그러한 생물구조 담체는 당이다. 한 구현예에서, 생물구조 담체는 단당류 또는 그의 반합성 유도체일 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체는 올리고당류 또는 그의 반합성 유도체일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체는 다당류 또는 그의 반합성 유도체, 예컨대 환형 다당류, 선형 다당류 및 분지형 다당류를 포함할 수 있다. 예시 비-환형 다당류는 덱스트란이다. 일부 구현예에서, 덱스트란은 약 1 킬로달톤 (kDa) 내지 약 2,000 kDa 범위의 분자량을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 분자량은 약 1 kDa 내지 약 500 kDa 의 범위일 수 있다. 또다른 구현예에서, 상기 분자량은 약 10 kDa 내지 약 500 kDa 의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 덱스트란의 분자량은 약 1 kDa, 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 40 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 및 약 500 kDa 로부터 선택될 수 있다.

[0122] 예시 환형 다당류는 시클로덱스트린이다. 예시 시클로덱스트린에는, 이에 제한되지 않으나 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, 및 γ-시클로덱스트린이 포함된다. 시클로덱스트린은 비치환이거나 또는 치환되어 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 펜던트 히드록실기는 또다른 치환기에 대해 치환될 수 있다. 예시 치환기에는, 이에 제한되지 않으나, 알킬, 디알킬, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 술포알킬, 및/또는 글루코오스기가 포함된다. 예시 치환 시클로덱스트린 생물구조 담체에는, 이에 제한되지 않으나 메틸-β-시클로덱스트린, 디메틸-β-시클로덱스트린, 카르복시메틸-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 트리-O-메틸-β-시클로덱스트린 및 글루코실-β-시클로덱스트린이 포함된다. 당업자는 특별한 치환기 및 치환 정도의 선택이 생물구조 담체의 원하는 특성, 예를 들어 극성 및/또는 소수성에 따라 가변적일 수 있다는 점을 감안할 것이다.

[0123] 생물구조 담체에 존재하는 당류 단위체의 갯수는 가변적일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체는 하나 이상의 당류 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체는 5 개 이상의 당류 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 7 개 이상의 당류 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 10 개 이상의 당류 단위체를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 생물구조 담체는 5 내지 15 개의 당류 단위체를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체는 5 내지 20 개의 당류 단위체를 가질 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 5 내지 15 개의 당류 단위체를 가질 수 있다.

[0124] 일부 구현예에서, 생물구조 담체 내 주된 단위체는 아미노산 단위체일 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 단위체는 라이신, 예컨대 L-라이신이 아니다. 단위체의 대다수가 아미노산인 생물구조 담체의 예시는 단백질 및 펩티드이다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체는 알부민을 포함할 수 있다. 알부민의 예시 유형에는, 이에 제한되지 않으나, C-반응성 단백질, 콘알부민, 락트알부민, 오브알부민, 파르브알부민, 혈청 알부민 및 테크네티움 TC 99m 응집 알부민이 포함된다. 혈청 알부민의 예시 유형에는, 이에 제한되지 않으나, 인간 혈청 알부민 (HSA) 및 소 혈청 알부민 (BSA) 이 포함된다. 일부 구현예에서, 단백질 또는 펩티드는 천연-유도성일 수 있고; 다른 구현예에서, 단백질 또는 펩티드는 합성의 것일 수 있다 (예를 들어, 재조합 인간 혈청 알부민 (rHSA)). 일부

구현예에서, 생물구조 담체는 폴리-L-라이신을 포함하지 않는다. 한 구현예에서, 생물구조 담체는 폴리-L-라이신이어서는 안된다.

[0125] 생물구조 담체 내 존재하는 아미노산 단위체의 갯수는 가변적일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체는 2 내지 1500 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체는 2 내지 50 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 8 내지 35 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 15 내지 30 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 생물구조 담체는 80 내지 1250 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체는 100 내지 1000 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체는 200 내지 700 개의 아미노산 단위체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체의 적어도 일부분이 소수성일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체의 적어도 일부분이 친수성일 수 있다. 한 구현예에서, 생물구조 담체의 일부분이 소수성일 수 있고, 상기 생물구조 담체의 다른 부분이 친수성일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물구조 담체가 양이온성일 수 있다. 다른 구현예에서, 생물구조 담체가 전기적으로 중성일 수 있다. 또다른 구현예에서, 생물구조 담체가 음이온성일 수 있다. 당업자는 각종 출발 물질이, 본원에 제공되는 안내를 정보로 하여 원하는 특성을 나타내는 생물구조 담체를 수득하기 위해 선택될 수 있다는 점을 인지할 것이다.

[0126] 각종 분자량의 생물구조 담체가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 생물구조 담체가 당류 단위체를 다량 포함하는 경우, 분자량은 약 500 달톤 내지 약 2,500 달톤 의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 분자량은 약 1,000 달톤 내지 약 2,000 달톤 의 범위일 수 있다. 또다른 구현예에서, 상기 분자량은 약 1,000 달톤 내지 약 1,500 달톤 의 범위일 수 있다. 생물구조 담체가 아미노산 단위체를 주로 포함하는 경우, 분자량은 약 20,000 달톤 내지 약 100,000 달톤 의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 분자량은 약 30,000 달톤 내지 약 70,000 달톤의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 분자량은 약 50,000 달톤 내지 약 100,000 달톤 의 범위일 수 있다. 당업자는 생물구조 담체의 분자량을 결정함에 있어서 약제의 분자량은 고려하지 않는다는 점을 감안할 것이다.

[0127] 미셀 담체

[0128] 일부 구현예에서, 담체는 미셀 담체일 수 있다. 각종 미셀 담체가 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 미셀 담체가 당업자에게 공지되어 있고, 작동적으로 연합될 약제에 따라 선별될 수 있다. 일부 구현예에서, 미셀 담체는 지질을 포함할 수 있다. 예시 지질에는, 이에 제한되지 않으나, 지방산 및 포스포리피드가 포함된다. 다른 구현예에서, 미셀 담체는 중합체를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 미셀 담체는 단독중합체를 포함할 수 있다. 예시 단독중합체에는, 이에 제한되지 않으나, 폴리(알킬렌 글리콜), 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리(아미노산), 예컨대 폴리(아스파르트산) 및 폴리(글루탐산) (PGA), 폴리-(γ-L-글루타밀글루타민) (PGGA), 폴리(페닐렌 옥시드) (PPO), 폴리(ε-카프로락톤) (PCL), 및 폴리(락트산) 이 포함된다. 한 구현예에서, 미셀 담체는 폴리-(γ-L-글루타밀글루타민) (PGGA) 을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 미셀 담체는 공중합체, 예컨대 폴리(락트-코-글리콜산) (PLGA) 을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 미셀 담체는 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 예시 블록 공중합체는 이중블록 공중합체이다. 일부 구현예에서, 이중블록 공중합체는 무극성 반복 단위체 및 극성 반복 단위체를 포함할 수 있다. 예시 극성 반복 단위체에는, 이에 제한되지 않으나, 알킬렌 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜, 알킬렌 옥시드, 예컨대 에틸렌 옥시드, 및 친수성 아미노산이 포함된다. 예시 무극성 반복 단위체에는, 이에 제한되지 않으나, γ-L-글루타밀글루타민, 글루탐산, 락트-코-글리콜산, 페닐렌 옥시드, ε-카프로락톤, 락트산, 스티렌, 부틸렌 옥시드, 탄화수소 및 소수성 아미노산, 예컨대 아스파르트산이 포함된다. 2 가지 이상의 상이한 반복 단위체가 있는 기타 블록 공중합체, 예컨대 삼중블록 공중합체가 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 미셀 담체는 중합체를 포함해서는 안된다. 한 구현예에서, 미셀 담체는 비-중합체 미셀 담체이다.

[0129] 일부 구현예에서, 미셀 담체는 양이온성일 수 있다. 다른 구현예에서, 미셀 담체는 전기적으로 중성일 수 있다. 또다른 구현예에서, 미셀 담체는 음이온성일 수 있다. 당업자는 각종 출발 물질이 미셀 담체에 대한 원하는 총 전기 전하를 수득하기 위해 선택될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0130] 담체와 마찬가지로, 다양한 표적화제가 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화제는 본원에 개시된 것들과 같은 레티노이드를 포함할 수 있다. 적합한 레티노이드에는 레티놀, 레티날, 레티노산 및 렉시노이드 또는, 이들의 유도체 또는 유사체가 포함된다. 예시 레티놀에은 비타민 A, 올-트랜스 레티놀, 레티닐 팔미테이트, 및 레티닐 아세테이트가 포함된다. 하나의 레티날의 예는 11-시스-레티날이다. 렉시노이드들은 레티노이드 X 수용체 (RXR) 에 대하여 선택적인 레티노이드 화합물들이다. 하나의 예시적 렉시노이드는 레티노이드 벡사로텐이

다. 다른 레티노이드 유도체들 및 유사체들은 에트레티네이트, 아시트레틴, 타자로텐, 벡사로텐, 아다팔렌, 및 펜레티나이드를 포함한다. 일부 구현예들에서, 레티노이드는 레티놀, 레티날, 레티노산, 올-트랜스 레티놀, 올-트랜스 레티노산, 레티닐 팔미테이트, 11-시스-레티날 및 13-시스-레티노산으로부터 선택될 수 있다. 한 구현예에서, 레티노이드는 비타민 A 를 포함할 수 있다.

[0131] 앞서 언급한 바와 같이, 표적화제는 특정 표적 장기 또는 조직에 대한 치료 조성물의 전달 선택성을 증가시킬 수 있다. 표적 장기들은 예를 들어, 간, 췌장, 신장, 폐, 식도, 후두, 골수, 및 뇌를 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 전달 선택성에서의 증가는 표적화제가 결여된 대응 치료 조성물의 그것에 비하여 적어도 약 2 배일 수 있다. 한 구현예에서, 전달 선택성에서의 증가는 적어도 3 배일 수 있다. 일부 구현예들에서, 본원에 개시된 치료 조성물들은 표적 기관에 대한 치료제의 전달을 표적화제가 결여된 대응 치료 조성물의 것에 비하여 적어도 10% 이상 증가시킬 수 있다. 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 치료 조성물들은 표적 기관에 대한 치료제의 전달을 표적화제가 결여된 대응 치료 조성물의 그것에 비하여 적어도 25% 이상 증가시킬 수 있다. 또 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 치료 조성물들은 표적 기관에 대한 치료제의 전달을 표적화제가 결여된 대응 치료 조성물의 것에 비하여 적어도 50% 이상 증가시킬 수 있다. 또 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 치료 조성물들은 표적 기관에 대한 치료제의 전달을 표적화제가 결여된 대응 치료 조성물의 것에 비하여 적어도 75% 이상 증가시킬 수 있다.

[0132] 치료 조성물에 존재하는 표적화제의 양은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 일부 구현예들에서, 표적화제는 치료 조성물 (여기서 표적화제는 치료 조성물의 총량에 포함됨) 의 약 1% 내지 약 50% (중량/중량) 일 수 있다. 다른 구현예들에서, 표적화제는 치료 조성물 (동일 기준) 의 총량의 약 10% 내지 30% 중량/중량일 수 있다. 또 다른 구현예들에서, 표적화제는 치료 조성물 (동일 기준) 의 총량의 약 20% 내지 40% 중량/중량일 수 있다.

[0133] 다양한 치료제가 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있다. 일부 구현예들에서, 치료제의 치료 활성은 암세포의 성장을 억제할 수 있다. 치료제는 암세포의 성장을 직접 및/또는 간접적으로 억제할 수 있다. 예를 들어, 치료제는 암세포에 직접 작용함으로써 아폽토시스를 유도할 수 있다. 치료제는 또한 암세포를 지지하는 하나 이상의 섬유아세포 (fibroblast) 를 표적화함으로써 암세포의 성장을 간접적으로 억제할 수 있다. 한 구현예에서, 치료제는 세포독성일 수 있다.

[0134] 일부 구현예들에서, 치료제의 치료 활성은 앞서 기재한 것들과 같은 표적 장기 또는 조직 내에서 섬유증을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료제는 치료제를 표적 장기 또는 조직으로 전달시 성상세포의 활동을 억제할 수 있다. 본원에 사용된 용어로서, "활성화" 는 증가된 증식, 감소된 비타민 A 농도, 및/또는 증가된 콜라겐 생성을 특징으로 하는 성상세포의 비정상 상태를 나타낸다.

[0135] 일부 구현예들에서, 치료제는 항암제일 수 있다. 하나의 예시적 항암제는 파클리탁셀이다. 일부 구현예들에서, 치료제는 소분자 약제일 수 있다. 이러한 구현예들에서, 치료제는 변환 성장 인자 베타 (TGFβ) 억제제, 기질 메탈로프로테이나제 (MMP) 촉진제, 간세포 성장 인자 (HGF) 촉진제, 메탈로프로테이나제 (TIMP) 생성 억제제의 조직 억제제, 감마형 페록시좀 증식-활성 수용체 (PPARγ) 리간드, 안지오텐신 활성 억제제, 혈소판 유도 성장 인자 (PDGF) 억제제, 나트륨 채널 억제제, 및 아폽토시스 유도제로부터 선택될 수 있다.

[0136] 다른 구현예들에서, 치료제는 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 구현예들에서, 치료제는 siRNA, DNA, RNA, 및 안티센스 핵산으로부터 선택될 수 있다. 한 구현예에서, 치료제는 siRNA 일 수 있다. 일부 구현예들에서, siRNA 는 5 내지 50개의 염기쌍, 바람직하게는 10 내지 35개의 염기쌍, 더욱 바람직하게는 19 내지 27개의 염기쌍을 갖는 RNA 를 포함한다. siRNA 는 또한 혼합 RNA/DNA 분자 또는 혼합 단백질/RNA 분자를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 치료제는 콜라겐의 분비를 억제한다. 치료제는, 표적 기관에 전달되면, 메탈로프로테이나제들 (TIMP) 의 조직 억제제 또는 분자 샤페론 (chaperone) 의 활성을 상당히 억제할 수 있다. 일부 구현예들에서, 치료제의 표적 기관에 대한 전달에 의해 억제되는 분자 샤페론은 열충격 단백질 47 (HSP47) 과 같이 콜라겐-특이적일 수 있다.

[0137] 치료 조성물에 존재하는 치료제의 양은 광범위한 범위에서 가변적일 수 있다. 치료제는 치료 조성물의 총량 (여기서 치료제의 질량은 치료 조성물의 총 질량에 포함됨) 의 약 25% 내지 약 75% (중량/중량) 일 수 있다. 다른 구현예들에서, 치료제는 치료 조성물 (동일 기준) 의 총 질량의 약 30% 내지 약 60% (중량/중량) 일 수 있다. 또 다른 구현예들에서, 치료제는 치료 조성물 (동일 기준) 의 총 질량의 약 40% 내지 약 70% (중량/중량) 일 수 있다.

[0138] 본원에 개시된 치료제는 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 본원에 개시된 하나 이상의 표적화제 및/또는 치료제

가 정전기적 연합을 통하여 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 한 구현예에서, 표적화제는 정전기적 결합을 통하여 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 마찬가지로, 치료제는 정전기적 결합을 통하여 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 치료제는 정전기적 연합을 통해 담체에 연합되어 있는 일부 구현예에서, 치료제는 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료제 siRNA 는 담체에 정전기적으로 연합되어 있을 수 있다.

[0139] 대안적으로, 일부 구현예들에서, 하나 이상의 약제가 공유결합을 통하여 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 공유결합을 통하여 작동적으로 연합될 때, 하나 이상의 약제는 담체에 서로 직접적으로 결합될 수 있다. 당업자에게 공지된 다양한 메카니즘, 예컨대 축합 반응이 하나 이상의 약제와 담체 사이의 공유결합을 형성하는데 사용될 수 있다. 하나 이상의 약제를 담체에 직접 결합시키는 추가적 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 본원에서 제공되는 안내에 의해 알려진 통상 실험에 의해 확인될 수 있다.

[0140] 일부 구현예에서, 표적화제는 공유 결합을 통해 담체와 작동적으로 연합될 수 있다. 예를 들어, 비-양이온성 중합체 담체가 사용되는 경우, 레티놀은 하나 이상의 반복 단위체 (예를 들어, 화학식 I, II, III, IV 및 V) 에 직접 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료제가 담체와 공유 결합을 통해 작동적으로 연합될 수 있다. 예를 들어, 항암제가 담체에 직접 결합될 수 있다. 한 구현예에서, 파크릴탁셀은 C2'-탄소 원자에 결합된 산소 원자에서 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 파클리탁셀은 C7-탄소 원자에 결합된 산소 원자에서 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 담체는 C2'-탄소 원자에 결합된 산소 원자 및/또는 C7-탄소 원자에 결합된 산소 원자에서 결합된 파클리탁셀을 포함할 수 있다.

[0141] 다른 구현예들에서, 본원에 기재된 하나 이상의 약제가 연결기를 통하여 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 연결기들의 예에는 아미드, 에스테르, 카보네이트 및 에테르와 같은 상대적으로 저분자량 기들뿐 아니라 폴리(에틸렌) 글리콜 (PEG) 과 같은 고분자량 연결기들을 포함한다. 한 구현예에서, 연결기는 산 불안정성일 수 있다. 일부 구현예에서, 담체의 내부 및/또는 외부 잔기 또는 표면은 개질되어 연결기를 포함할 수 있다. 연결기(들)은 표적화제, 치료제 및/또는 담체가 서로 반응할 때 연결기를 형성하는 잔기를 포함하기 위하여 하나 이상의 표적화제, 치료제 및 담체를 개질함으로써 도입될 수 있다. 하나의 예시적 잔기는 이중결합이다. 그 후에, 개질된 표적화제, 치료제 및/또는 담체는 당업자에게 공지된 방법들, 예를 들어, Michael 반응 (참고문헌, J. March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed., pp. 711-712 (1985) 을 통한 방법으로 서로 반응될 수 있다. 하나 이상의 약제를 연결기를 통하여 담체에 결합시키기 위한 대안적 방법들은 당업자에게 공지되어 있고 본원에서 제공되는 안내에 의해 알려진 통상 실험에 의해 확인될 수 있다.

[0142] 본원에 개시된 바와 같이 치료제 및 담체의 작동적 연합은 당업자에게 공지된 다수의 상이한 방법으로 실시될 수 있다. 일부 구현예에서, 작동적 연합은 용액에서 일어날 수 있다. 다른 구현예에서, 작동적 연합은 고체상 (solid phase) 에서 일어날 수 있다. 치료제와 담체를 작동적으로 연합시키는 한 방법은 열 (예를 들어, 마이크로파를 이용한 가열) 을 사용하는 것이다. 한 구현예에서, 반응은 약 100 내지 약 150℃ 범위의 온도로 가열될 수 있다. 다른 구현예에서, 물질을 가열하는 시간은 약 5 내지 약 40 분 범위이다. 원하는 경우, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킬 수 있다. 이 단계는 수동적으로, 자동화된 시스템으로 또는 이 둘다를 조합하여 실시될 수 있다.

[0143] 일부 구현예에서, 치료제 및 표적화제는 따로 또는 조합되어 담체와 반응하여 혼합물을 형성할 수 있다. 상기 혼합물은 표적화제 및/또는 치료제로 하여금 담체와 작동적으로 연합되도록 하는 적합한 조건 하에 처리 (예를 들어, 인큐베이션) 될 수 있다. 원하는 경우, 상기 약제들 중 하나 및 담체는 다른 약제의 첨가 전에 반응하도록 할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 표적화제는 치료제의 첨가 전에 담체와 조합될 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 치료제는 표적화제의 첨가 전에 담체와 조합될 수 있다. 또다른 구현예에서, 표적화제 및 치료제는 담체와 거의 동시에 조합될 수 있다.

[0144] 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체가 형성되기 전에 한 잔기와 작동적으로 연합될 수 있으며, 여기서 해당 잔기는 담체의 일부를 형성한다. 예시 잔기에는 지질, 당, 단백질 또는 펩티드 전구체 (예를 들어, 아미노산 또는 단당류), 양친성 분자, 중합체 또는 단량체가 포함된다.

[0145] 담체가 비-양이온성 중합체 담체인 일부 구현예에서, 표적화제 및/또는 치료제는 비-양이온성 중합체 담체의 일부를 형성하기 위해 사용될 단량체에 결합될 수 있다. 이어서, 상기 단량체는 당업자에게 공지된 방법으로 중합되어 비-양이온성 중합체 담체를 형성할 수 있다. 예를 들어, 표적화제 및/또는 치료제는 중합 전에 글루탐산 단량체에 결합될 수 있다. 결합된 표적화제 및/또는 치료제가 있는, 결과로서 수득한 단량체는 이어서 당업자에게 공지된 방법으로 중합되어 비-양이온성 중합체 담체를 형성할 수 있다.

[0146] 다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제가 담체 형성 후 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 담체는 그것이 치료제에 작동적으로 연합되기 전에 표적화제와 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 담체는 그것이 치료제에 작동적으로 연합된 후 표적화제와 작동적으로 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화제 및 치료제는 두가지 모두 담체에 정전기적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 표적화제 및 치료제는 두가지 모두 담체에 공유결합으로 결합될 수 있다. 또다른 구현예에서, 한 가지 유형의 약제 (예를 들어, 표적화제 또는 치료제) 는 담체에 정전기적으로 연합될 수 있고, 다른 유형의 약제 (예를 들어, 치료제 또는 표적화제) 는 담체에 공유결합으로 결합되어 있을 수 있다.

[0147] 나노재료 담체가 사용되는 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 에멀전 합성을 통해 나노재료 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 한 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제가 이중 에멀전 용매 확산법, 예컨대 수중유중수 (water-in-oil-in-water) 에멀전 용매 확산법을 통해 나노재료 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 에멀전 증발법이 이용될 수 있다.

[0148] 당을 포함하는 생물구조 담체는, 이에 제한되지 않으나, 공동분쇄법 (co-grinding), 혼련 (kneading), 고체 분산 (solid dispersion), 용매 증발 (solvent evaporation), 공침 (co-precipitation), 분사 건조, 마이크로파 가열 (microwave heating), 및 냉동 건조 (freeze drying) 를 포함하는 다양한 방법에 의해 표적화제 및/또는 치료제에 작동적으로 연합될 수 있다. 마찬가지로, 생물구조 담체가 단백질 또는 펩티드인 경우, 다양한 방법이 생물구조 담체를 치료제 및/또는 표적화제에 작동적으로 연합시키기 위해 이용될 수 있다. 약제를 단백질 또는 펩티드에 작동적으로 연합시키기 위한 예시 방법에는 초음파처리 (sonication), 캐비테이션 (cavitation) 및 초음파 에멀전화 (ultrasonic emulsification) 가 포함된다.

[0149] 전술한 반응은 임의의 적합한 온도, 예를 들어 실온에서 일어날 수 있다. 당업자에게 일반적으로 공지된 바와 같고/같거나 본원에 기술된 바와 같은 적합한 용매, 커플링제, 촉매 및/또는 완충제가, 치료제, 표적화제 및 담체를 작동적으로 연합시키기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 추가로, 당업자에게 공지된 적합한 방법이 치료 조성물의 분리 및/또는 정제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물을 산성 수용액으로 여과할 수 있다. 형성된 임의의 침전물을 이후 여과하고, 물로 세정한다. 임의로, 침전물을 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 정제할 수 있다. 예를 들어, 침전물을 아세톤에 이동시키고, 용해시키고, 생성된 용액을 중탄산나트륨 용액으로 재여과할 수 있다.

[0151] 원하는 경우, 생성된 반응 용액을 셀룰로오스 멤브레인을 사용하여 물로 투석하고, 중합체를 동결건조하고 분리시킨다. 치료 조성물의 형성 이후, 담체와 작동적으로 연합하지 않은 임의의 유리된 양의 표적화제 또는 치료제가 또한 측정될 수 있다. 예를 들어, 박층 크로마토그래피 (TLC) 가 치료 조성물 내 잔존하는 유리된 치료제의 실질적 부재 확인에 이용될 수 있다.

[0152] 표적화제 및 치료제는 담체에 대해 다양한 위치에서, 담체에 작동적으로 연합될 수 있다. 이러한 위치들은 고정된 것이거나 (예를 들어, 담체의 중앙, 말단 또는 측쇄에서) 또는 상대적인 것, 예를 들어 담체가 특정 매질 (예컨대, 수성 매질) 에서 배열을 나타내어 내부 및 외부 부분을 갖는 배치를 나타내는 것일 수 있다. 한 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체의 외부 잔기 또는 표면과 작동적으로 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체의 내부 잔기 또는 표면과 작동적으로 연합될 수 있다. 한 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체 내부에 적어도 부분적으로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 실질적으로 완전히 담체 내부에 포함될 수 있다.

[0153] 담체가 비-양이온성 중합체 담체인 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 비-양이온성 중합체 담체의 측쇄 잔기에 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 비-양이온성 중합체 담체의 종결부 또는 말단 반복 단위체에 작동적으로 연합될 수 있다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 비-양이온성 중합체 담체의 중앙에 작동적으로 연합될 수 있다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 비-양이온성 중합체 담체의 백본 (backbone) 에 작동적으로 연합될 수 있다.

[0154] 담체가 리포좀 담체인 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 지질 이중층 내에 부분적으로 또는 완전히 포함될 수 있다. 예를 들어, 표적화제 및/또는 치료제는 리포좀 담체의 지질 이중층의 2 개의 지질층 사이에 부분적으로 또는 완전히 포함될 수 있다.

[0155] 담체가 수지상 담체인 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제는 수지상 담체의 분지의 외부 잔기와 작동적으로 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 수지상 담체의 분지 또는 코어의 내부 잔기에 작동적으로 연합될 수 있다.

[0156] 담체가 나노재료 담체, 생물구조 담체 및 미셀 담체로부터 선택되는 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체의 외부 표면에 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체의 내부 표면에 작동적으로 연합될 수 있다. 한 예시로서, 하나 이상의 표적화제 및 치료제는 담체 내에서 부분적으로 또는 완전히 캡슐화되어 있을 수 있다.

[0157] 일부 구현예에서, 한 유형의 약제 (예를 들어, 치료제 또는 표적화제) 가 한 부분에서 담체와 작동적으로 연합되는 한편, 다른 유형의 약제 (예를 들어, 치료제 또는 표적화제) 가 다른 부분에서 담체와 작동적으로 연합될 수 있다. 한 예시로서, 표적화제는 담체의 외부 잔기 또는 표면과 작동적으로 연합될 수 있으며, 치료제는 담체의 내부 잔기 또는 표면과 작동적으로 연합될 수 있다. 대안적으로, 치료제가 담체의 외부 표면과 작동적으로 연합되고 표적화제가 담체의 내부 표면 또는 내부 잔기, 예컨대 코어와 작동적으로 연합될 수 있다. 다른 구현예에서, 한 유형의 약제 (예를 들어, 치료제 또는 표적화제) 가 대략적으로 동일한 부분에서 담체와 작동적으로 연합될 수 있다. 한 예시로서, 상기 두 약제 모두 담체의 내부 잔기 또는 표면에 연합될 수 있다. 하나 이상의 약제가 내부 잔기 또는 표면에 연합될 때, 각 약제는 담체 내부에 부분적으로 또는 완전히 캡슐화될 수 있다. 당업자는 연합의 위치 및 방향이 특정 표적화제, 치료제 및 담체의 특성에 따라 달라질 수 있음을 인식할 수 있을 것이다.

[0158] 본원에 개시된 중합체성 비-양이온성 담체는 본원에 기재된 것에 추가하여 다양한 방법에 따라 제조될 수 있다. 본원에 개시된 다수의 담체들, 예컨대 PGA, PGGA 및 PLGA 는 시판되어 입수가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0159] 본원에 개시된 리포좀 담체는, 예를 들어 시판명 Coatsome EL 으로 NDF Corporation 로부터 입수가능할 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 리포좀 담체는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 참고문헌은, 예를 들어 Liposome Technology, 3d Ed., Informa Healthcare, New York (2006), 이는 본원에 전체가 참고문헌으로 포함됨.

[0160] 수지상 담체는 다양한 공급사, 예를 들어 Dendritech, Midland, Michigan 로부터 시판되어 입수가능할 수 있다. 대안적으로는, 본원에 개시된 수지상 담체는, 이에 제한되지 않으나, 발산적 합성 (divergent synthesis) 및 수렴적 합성 (convergent synthesis) 을 포함하는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 참고문헌은, 예를 들어, J. Peterson, et al., Synthesis and CZE Analysis of PAMAM Dendrimers with an Ethylenediamene Core, Proc. Estonian Acad. Sci. Chem., 50(3):156-166 (2001); CJ. Hawker, J.M.J. Frechet, Preparation of Polymers with Controlled Molecular Architecture, A New Convergent Approach to Dendritic Macromolecules, J. Am. Chem. Soc. 112: 7638-7647 (1990).

[0161] 본원에 개시된 나노재료 담체는 다양한 방법에 따라 제조될 수 있다. 본원에 개시된 다수의 나노재료 담체, 예컨대 PLGA, 금 나노입자 및 탄소 나노튜브는 시판되어 입수가능하고, 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조가능하다. 예를 들어, 탄소 나노튜브는 시판 공급사로부터 입수할 수 있거나 또는, 이에 제한되지 않으나 아크 방전 (arc discharge), 레이저 증발 (laser ablation), 고압 일산화탄소 (high pressure carbon monoxide) 및 화학 기상 증착법 (chemical vapor deposition) 을 포함하는 다양한 방법으로 제조될 수 있다.

[0162] 본원에 개시된 생물구조 담체는 시판하여 입수할 수 있거나, 또는 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 시클로덱스트린 및 그의 대다수 유도체는 다양한 공급사, 예컨대 Cyclodextrin Technologies Development, Inc., High Springs, Florida 로부터 시판되어 입수가능하다. 임의의 다양한 방법이 단백질의 발현, 정제 및 생성에 이용될 수 있다. 단백질의 발현, 정제 및 생성 방법은,본원에 단백질의 발현, 정제 및 생성 방법을 설명하려는 제한된 목적으로 참고문헌으로 포함되는 Current Protocols in Protein Science, John Wiley and Sons, Inc. (2007) 에 예시된 바와 같이 당업자에게 공지되어 있다. 알부민 나노입자의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, Das, Saikat, et al., Aspirin Loaded Albumin Nanoparticles by Coacervation: Implications in Drug Delivery, Trends Biomater. Artif. Organs, 18(2):203-212 (2005).

[0163] 본원에 개시된 미셀 담체는 시판되어 입수가능하거나 또는 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 당업자는 다수의 미셀 담체가 그의 출발 양친성 분자, 예컨대 지질 및/또는 중합체로부터 출발하여 양친성 분자의 임계 미셀 농도 (cmc) 및 임계 미셀 온도 (cmt) 에서 자가-어셈블 (self-assemble) 할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0164] 본원에 개시된 표적화제는 시판되어 입수가능한 것이거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 치료제는 당업자에게 공지된 바와 같은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 치료제,

예를 들어, 파클리탁셀이 시판되어 입수가능하다. 일부 구현예에서, 치료제는 핵산 (예컨대, siRNA, DNA, RNA 또는 안티센스 핵산) 을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 특정 분자의 분해를 촉진하도록 특이적으로 조정될 수 있다. 이러한 분자는 예를 들어 메탈로프로테이나제 조직 억제제 (TIMP) 또는 분자 샤페론 (chaperone) 일 수 있다. 표적 장기 또는 조직에 치료제를 전달함으로써 억제되는 분자 샤페론은 열 쇼크 단백질 47 (HSP47)과 같이 콜라겐 특이적일 수 있다. 일부 구현예에서, siRNA 는 HSP47 을 인식하는 특정 서열을 이용해 고안될 수 있다. 당업자는, 이러한 방식으로 핵산을 고안하는 다양한 기술을 이용할 수 있으며, 화학적으로 합성된 핵산이 시판되어 입수가능하다는 점을 인식할 것이다.

[0165] 다른 구현예는 본원에 기술된 하나 이상의 치료 조성물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 약제학적 담체 (본원에 기술된 담체와 구분가능한 것), 및 희석제로부터 선택된 적어도 하나를 추가로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 의 프로드러그, 대사체, 입체이성체, 수화물, 용매화물, 다형체 및 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0166] 약제학적 조성물의 제조에 약제학적 부형제 및 이의 염 형태의 활성 성분을 밀접하게 혼합하는 것이 포함된다면, 비-염기성, 즉, 산성이거나 중성인 약제학적 부형제를 사용하는 것이 바람직하다.

[0167] 다양한 구현예에서, 본원에 기술된 조성물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 은 단독으로 사용되거나 본원에 기술된 다른 화합물과 병용하거나 본원에 기술된 치료 분야의 하나 이상의 다른 약제와 병용될 수 있다.

[0168] 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 표면 활성제, 추가적 담체, 희석제, 부형제, 스무딩제 (smoothing agent), 현탁제, 필름 형성제, 및 코팅 보조제 또는 이들의 배합물; 및 본원에 기술된 조성물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 치료적 용도를 위한 허용되는 추가적 담체 또는 희석제는 약제학적 기술 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)] 에 기술되어 있고, 이 문헌은 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다. 보존제, 안정화제, 염료, 감미제, 방향제, 향료 등이 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨염, 아스코르브산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르가 보존제로서 첨가될 수 있다. 추가로 항산화제 및 현탁화제가 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 알코올, 에스테르, 황산화된 지방족 알코올 등이 표면 활성제로서 사용될 수 있고; 수크로오스, 글루코오스, 락토오스, 전분, 결정화된 셀룰로오스, 만니톨, 경질 무수 실리케이트, 마그네슘 알루미네이트, 마그네슘 메타실리케이트 알루미네이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산일수소칼슘, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 등이 부형제로 사용될 수 있고; 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 경화된 오일 등이 스무딩제로 사용될 수 있고; 코코넛 오일, 올리브 오일, 참깨유, 땅콩유, 대두가 현탁제 또는 윤활제로 사용될 수 있고; 셀룰로오스 또는 당과 같은 탄수화물의 유도체로서, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트나, 폴리비닐의 유도체로서 메틸아세테이트-메타크릴레이트 공중합체가 현탁제로서 사용될 수 있고; 에스테르 프탈레이트 등과 같은 가소제가 현탁제로서 사용될 수 있다.

[0169] 용어 "약제학적 조성물" 은 본원에 개시된 조성물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 과 희석제 또는 담체와 같은 기타 화학 성분과의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 약제학적 조성물을 투여하는 많은 기술이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 경구, 주입, 에어로졸, 비경구 및 국소 투여가 존재한다. 또한, 약제학적 조성물은 화합물을 무기 또는 유기 산, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

[0170] 용어 "약제학적 담체" 는 화합물의 세포나 조직으로의 유입을 용이하게 하는, 담체와는 상이하고 그에 추가되는 성분인 제 2 의 화학적 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 디메틸 술폭사이드 (DMSO) 가 많은 유기 화합물의 유기체의 세포나 조직내 흡수를 용이하게 하는 통상적으로 사용되는 담체이다.

[0171] 용어 "희석제" 는 관심 화합물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료적 조성물) 을 용해시킬 뿐만 아니라, 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시키는 물에 희석된 화학적 화합물을 나타낸다. 완충된 용액에 용해된 염은 해당 기술 분야에서 희석제로서 사용될 수 있다. 통상적으로 사용되는 완충 용액 중 한 가지는 인산염 완충 염수인데, 이는 상기 완충 용액이 인간의 혈액의 염 조건을 모방했기 때문이다. 완충 염이 저농도에서 용액의 pH 를 조절할 수 있기 때문에 완충된 희석제는 화합물의 생물학적 활성을 거의 변경시키지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, "부형제"는 조성물에 첨가되어 해당 조성물에 이에 제한되는 것은 아니지만, 부

피감, 항상성, 안정성, 결합능, 윤활성, 붕해능 등을 부여하는 불활성 성분을 지칭한다. "희석제" 는 부형제의 한 유형이다.

[0172] 용어 "생리학적으로 허용되는" 은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소멸시키지 않는 담체 또는 희석제를 지칭한다.

[0173] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 환자에게 조성물 자체로 투여되거나, 병용 요법으로서 기타 활성 성분과 혼합되거나, 적합한 담체나 부형제와 혼합된, 약제학적 조성물 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제형화 기술 및 투여 기법은 문헌 [참고문헌: "Remington's Pharmaceutical Science," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990] 에 기술되어 있다.

[0174] 적합한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 직장, 점막내, 국소 또는 장내 투여를 포함할 수 있으며, 또한 근육내, 피하내, 정맥내, 골수내 주입을 포함하는 비경구투여나, 경막내, 직접 뇌실내 주입, 복강내, 비강내 또는 안내 주입을 포함할 수 있다. 치료 조성물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 은 또한 소정 속도로 연장 및/또는 정시, 규칙적으로 투여되기 위해, 디포 (depot) 주입, 삼투 펌프, 환, 경피 (전기적 수송 포함) 팻치 등을 포함하는 서방형 또는 조절 방출 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0175] 본 발명의 약제학적 조성물은 그 자체로 공지된, 예를 들어, 통상의 혼합, 용해, 과립, 드라제-제조 (dragee-making), 분말화, 에멀전화, 캡슐화, 포장화 또는 정제화 공정에 따른 방법으로 제조될 수 있다.

[0176] 따라서, 약제학적 조성물은, 활성 화합물의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 공지된 모든 기술, 담체 및 부형제가, 당업계에서 적합한 것으로서, 그리고 당업자에게 이해되는 것으로서 사용될 수 있다. 상기 참고문헌: 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0177] 주사제는 액상 용액이나 현탁제, 주입되기 전 액상 중 용액 또는 현탁제에 적합한 고체 형태 또는 에멀전으로서 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어, 물, 염수, 덱스트로스, 만니톨, 락토오스, 레시틴, 알부민, 나트륨 글루타메이트, 시스테인 히드로클로라이드 등이다. 추가로, 원하는 경우, 주사용 약제학적 조성물은 소량의 무독성 보조 성분, 예를 들어 습윤제, pH 완충제 등을 포함할 수 있다. 생리적으로 허용되는 완충제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 행크스 (Hanks's) 용액, 링거 용액 또는 생리식염수 완충액을 포함한다. 원하는 경우, 흡수 촉진 제제가 사용될 수 있다.

[0178] 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용될 수 있다.

[0179] 예를 들어 일시 주입 또는 계속 주입 제형과 같은 비경구 투여용 약제학적 제형은, 수용성 형태 중 활성 화합물의 수성 용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 오일성 주입 현탁액으로서 제조될 수 있다. 수성 주입용 현탁액은 현탁액의 점성을 증가시키는 성분, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 덱스트란을 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제, 또는 화합물의 용해도를 상승시켜 고농축된 용액의 제조를 가능케 하는 약제를 포함할 수 있다. 주입용 제형물은 단일 용량 형태, 예를 들어 첨가된 보존제를 포함하는 앰플 또는 다용량 용기로 제조될 수 있다. 조성물은 현탁제 또는 용액 형태이거나, 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀전 같은 형태일 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 포함할 수 있다. 또는, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들어 살균된 피로젠-비포함 (pyrogen-free) 물과 함께 구성되는 분말 형태일 수 있다.

[0180] 경구 투여에서, 조성물은 관심 조성물 (예를 들어, 표적화제와 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 을 당업자에게 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 담체에 추가하여 사용될 수 있는 이 담체는, 본 발명의 조성물이 투여 대상 환자에 의해 경구 섭취되는 정제, 환, 드라제 (dragees), 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제 등으로서 제형화되는 것을 돕는다. 경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 과립 혼합물을, 원하는 경우 적합한 보조제 첨가 후, 가공하여 정제 또는 드라제 핵을 생성시킴으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거컨트검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 과 같은 셀룰로오스 제제이다. 원하는 경우, 붕해제, 예를 들어 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염이 첨가될 수 있다. 드라제 핵을 적합한 피복제로 피복할 수 있다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이 당 용액은

아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커용액 및 적합한 유기용매 또는 용매 혼합물을 임의로 포함할 수 있다. 염료 또는 색소가, 상이한 용량의 활성 화합물 배합을 확인하거나 특화하기 위해 정제 또는 드라제 피복물에 첨가될 수 있다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이 당 용액은 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 포함할 수 있다. 염료 또는 색소가, 상이한 용량의 활성 화합물 배합을 확인하거나 특화하기 위해 정제 또는 드라제 피복물에 첨가될 수 있다.

[0181] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-피트 (push-fit) 캡슐, 또는 글리세롤 또는 소비톨과 같은 가소화제 및 젤라틴으로 만들어진 연질의 봉합 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은, 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의 성분인 안정화제와 혼합된, 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방성 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 용액 내 용해되거나 현탁될 수 있다. 추가로, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다.

[0182] 구강 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방법으로 제형화된 정제나 라진지 (lozenge) 형태일 수 있다.

[0183] 흡입 투여를 위해, 조성물은, 압축된 팩이나 네불라이저의 에어로졸 스프레이 형태로, 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여, 편리하게 전달될 수 있다. 압축된 에어로졸의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 흡입기나 현출기 (insufflator) 에 사용되는, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가, 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0184] 안내, 비강내 및 귀내 전달을 포함하는 용도를 위한, 약제 분야 당업자에게 공지된 다양한 약제학적 조성물이 본원에 추가로 기술된다. 이 용도를 위한 적합한 침투제는 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 그러한 적합한 약제학적 제형물은 안정성과 순응도를 위해 빈번히 바람직하게 무균, 등장 및 완충되도록 제형화된다. 비강내 투여되는 약제학적 조성물은 또한 정상적인 섬모 작용을 유지시키기 위해 점액 분비를 여러 측면에서 자극하도록 제조된 드롭스 및 스프레이를 포함할 수 있다. 참고문헌으로 본원에 포함되며 당업자에게 공지된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Science, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(1990)] 에 기술된 바와 같이, 적합한 제형이 빈번히 바람직하게 등장성의, pH 5.5 내지 6.5를 유지하는 약간 완충된 제형이며, 가장 빈번하게 그리고 바람직하게 항미생물 방부제 및 적합한 약물 안정화제를 포함한다. 귀내 투여되는 약제학적 조성물은 귀에서 국소적 적용을 위한 현탁제 및 연고를 포함한다. 이 귀 제형의 일반적 용매는 글리세릴 및 물을 포함한다.

[0185] 조성물은 또한 예를 들어, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은, 예를 들어 통상적인 좌제 기재 (base) 를 포함하는 좌제 또는 보유관장과 같은 직장 투여용 조성물로 제형화될 수 있다.

[0186] 전술한 제형물에 추가하여, 조성물은 또한 디포 (depot) 제제로 제형화될 수 있다. 그러한 장시간 작용형 제형물은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육) 또는 근육내 주입에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염과 함께 화합물을 제형화할 수 있다.

[0187] 소수성 화합물에서, 적합한 약제학적 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수혼화성 유기 중합체, 및 수상을 포함하는 공용매 시스템일 수 있다. 사용되는 일반적인 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템으로, 이 시스템은 무수 에탄올 용적 중 3% (w/v) 벤질 알코올, 8% (w/v)의 비극성 계면활성제 POLYSORBATE 80™, 및 65% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 300 의 용액이다. 자연적으로, 공용매 시스템의 비율은 용해도 및 독성 특성을 소멸시키지 않으면서 크게 달라질 수 있다. 더욱이, 공용매 성분의 종류는 달라질 수 있으며, 예를 들어 POLYSORBATE 80™ 대신에 다른 저독성 무극성 계면활성제가 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획물 크기가 달라질 수 있으며; 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈과 같은 다른 생체상용성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있으며; 덱스트로스 대신에 다른 당 또는 다당류가 사용될 수 있다.

[0188] 이상 섬유증을 특징으로 하는 상태 (condition) 를 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 해당 방법은 본원에 기술된 치료적 유효량의 치료 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이상 섬유증을 특징으로 하는 상태는 암 및/또는 섬유성 질환을 포함할 수 있다. 본원에 기술된 치료 조성물로 치료되거나 호전될 수 있는 암 유형으로는 폐암, 췌장암, 유방암, 간암, 위암 및 결장암이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구현예에서, 치료되

거나 호전될 수 있는 암은 췌장암이다. 다른 구현예에서, 치료되거나 호전될 수 있는 암은 폐암이다. 본원에 기술된 치료 조성물에 의해 치료되거나 호전될 수 있는 섬유성 질환 유형에는 간 섬유증, 간경화, 췌장염, 췌장 섬유증, 낭포성 섬유증, 성대 상흔, 성대 점막 섬유증, 후두 섬유증, 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증, 및 신장기원 전신성 섬유증이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구현예에서, 치료되거나 호전될 수 있는 상태는 간 섬유증이다.

[0189] 본원에 기술된 조성물 또는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 수단에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 방법의 비제한적인 예로는, 다른 것들 중에서 특히 (a) 캡슐, 정제, 과립, 스프레이, 시럽 또는 기타 형태로 투여를 포함하는 경구 투여; (b) 직장, 질, 요도, 안, 비강 또는 귀내와 같은 비경구 투여, 이 투여는 수성 현탁제, 오일 제제 등 또는 드립 (drip), 스프레이, 좌제, 고약 (salve), 연고 등의 투여를 포함함; (c) 주입 펌프 전달을 포함하는, 주입, 피하, 복강, 정맥, 근육, 경피, 안와, 수정막, 척수, 흉골 등 주입 투여; (d) 신장 또는 심장 부위에 직접 주입하는 것과 같은, 예를 들어 디포 (depot) 이식에 의한 국소적 투여; 및 (e) 활성 화합물을 살아있는 조직과 접촉시키는 당업자에 의해 적합한 것으로 여겨지는 국소적 투여가 포함된다.

[0190] 투여에 적합한 약제학적 조성물은 의도된 목적 달성에 효과적인 양으로 활성 성분을 포함하는 조성물을 포함한다. 투여량으로서 요구되는, 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 인간을 포함한 동물 유형, 치료될 질환의 유형 및 특정 동물의 신체적 특성을 고려하여 달라질 것이다. 투여량은 바람직한 효과를 얻도록 결정될 수 있으나 체중, 식이, 투약중인 약물 및 의료 당업자가 인식할 기타 요인과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 더 구체적으로는, 치료적 유효량은 질환의 증상을 예방, 경감 또는 호전시키거나, 치료 대상체의 수명을 연장시키는 데 효과적인 화합물의 양을 나타낸다. 치료적 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 설명의 관점에서 볼 때 당업자의 재량이다.

[0191] 당업자에게 자명한 바와 같이, 투여되어야 하는 유용한 생체 내 투여량과 특정 투여 방식은 나이, 체중 및 치료 대상이 되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이 화합물의 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 효과적 투여량 수준의 결정, 즉, 목적하는 결과를 달성에 필요한 투여량 수준은 통상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로, 인간에 대한 약제의 임상 적용은 낮은 투여량 수준에서 시작하여 목적하는 효과가 얻어질 때까지 투여량을 증가시킨다. 대안적으로는, 확립된 약리학적 방법을 사용하는 본 방법에 의해 확인된 조성물의 유용한 투여량 및 투여 경로를 확립에 허용되는 시험관 내 연구가 사용될 수 있다.

[0192] 인간이 아닌 동물 모델에서, 목적하는 효과가 더 이상 달성되지 않을 때까지또는 부작용이 사라질 때까지 투여량을 감소시키면서 보다 높은 투여 수준에서 유력한 제품의 적용이 시작된다. 투여량은 목적하는 효과와 치료 징후에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 전형적으로 투여량은 체중 kg 당 약 10 마이크로그램 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 100 마이크로그램 내지 약 10 mg 의 사이일 수 있다. 대안적으로는, 투여량은 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이 환자의 표면적을 기초로 계산할 수 있다.

[0193] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 의사 개인에 의해 선택될 수 있다 [참고문헌, 예를 들어Fingl et at 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 특히 Ch. 1 p. 1 참조, 이는 전체가 참고문헌으로 본원에 포함됨]. 일반적으로, 환자에게 투여되는 조성물의 투여량 범위는 환자의 체중당 약 0.5 내지 1000 mg/kg일 수 있다. 투여량은 환자의 필요에 따라, 단 1 회 또는 1 일 이상의 동안 2 회 이상의 연속 투여일 수 있다. 예를 들어, 화합물의 인간 투여량은 적어도 특정 상태에 대해 확립되어 있으며, 본 발명은 이와 동일한 투여량을 사용하거나, 투여량이, 확립된 인간 투여량의 약 0.1 내지 약 500%, 더욱 바람직하게 약 25 내지 약 250% 이다. 새롭게 개발된 약제학적 조성물과 같이, 인간에 대한 투여량에 대해 확립된 바가 없는 경우, 인간에 대한 적합한 투여량이 ED_{50} 또는 ID_{50} 수치나, 동물에서 독성 연구 및 효능 연구에 의해 검정되는 바와 같은, 시험관 내 또는 생체 내 연구를 통해 얻어진 기타 적합한 값으로부터 추정될 수 있다.

[0194] 주치의는 독성 또는 장기 이상기능으로 인해 언제 그리고 어떻게 투여를 종결, 중단 또는 조정하는지를 알고 있음을 유의해야 한다. 역으로, 주치의는 임상 반응이 충분하지 않은 경우 (독성 배제), 투여량 수준을 늘려 치료를 조정할 줄 안다. 관심 대상 질환의 관리를 위해 투여되는 투여 규모는 치료하려는 증상의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 증상의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가법으로 측정될 수 있다. 더욱이, 투여량 및 투여 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응 정도에 따라 달라질 수 있다. 전술한 프로그램과 비교되는 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

[0195] 비록 정확한 투여량은 개별 약물마다 (drug-by-drug) 달리 결정될 것이나, 대부분의 경우에서 투여량과 관련하여 특정의 일반화가 가능하다. 성인 인간 환자의 일일 투여량은 예를 들어, 활성 성분의 경구 투여량으로 0.1

mg 내지 2000 mg, 바람직하게 1 mg 내지 500 mg, 예를 들어 5 내지 200 mg 일 수 있다. 다른 구현예에서, 활성 성분의 정맥, 피하, 또는 근육 내 투여량이 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게 0.1 mg 내지 60 mg, 예를 들어 1 내지 40 mg 으로 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 경우에 있어서, 투여량은 자유 염기로서 계산될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 1 일 1 내지 4 회 투여된다. 대안적으로는, 본 발명의 조성물은, 바람직하게 1일 활성 성분이 1000 mg 이하의 투여량인 연속적 정맥 주입으로 투여될 수 있다. 당업자는, 특정 상황에서 본원에 기술된 화합물은 전술한 바람직한 투여량 범위를 초과하는 양으로, 또는 상당히 초과하는 양으로 투여되어, 특히 공격적인 질환 또는 감염을 효과적으로 또한 공격적으로 치료할 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 연속적 치료기간 동안, 예를 들어, 수주 동안 또는 수개월이나 수년 동안 투여될 수 있다.

[0196] 투여량 및 투여 간격은, 조절 효과 또는 최소 유효 농도 (MEC) 를 유지하기에 충분한 양으로 활성 잔기의 혈장 농도가 제공되도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC 는 각 화합물에 따라 달라지며, 시험관 내 실험 데이터로부터 측정될 수 있다. MEC 를 달성하기 위해 요구되는 투여량은 개인 특성 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생검이 혈장 농도 측정에 사용될 수 있다.

[0197] 또한, 투여 간격은 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 10 내지 90% 의 시간 동안, 바람직하게 30 내지 90% 의 시간 동안 또는 가장 바람직하게 50 내지 90% 의 시간 동안, 혈장 농도가 MEC 를 초과하도록 하는 용량법을 사용하여 투여되어야 한다.

[0198] 국소 투여 또는 선택적 흡수 (uptake) 의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 무관할 수 있다.

[0199] 조성물의 투여량은 치료할 대상체, 대상체의 체중, 질환의 중증도, 투여 방식 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다.

[0200] 본원에 개시된 조성물 (예를 들어, 표적화제 및 치료제를 포함할 수 있는 치료 조성물) 의 효능 및 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물 또는 특정 화학 잔기를 공유하는 하위집합 화합물들의 독성은 예를 들어 포유류, 바람직하게 인간의 세포주에 대해 시험관내 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 이러한 연구의 결과는 동물, 예를 들어 포유류, 더욱 바람직하게 인간에서 독성을 예측가능하게 한다. 대안적으로는, 동물 모델, 예를 들어 마우스, 래트, 토끼 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 특정 공지된 방법, 예를 들어 시험관 내 방법, 동물 모델 또는 인간 임상시험을 사용하여 확립될 수 있다. 공지된 시험관내 모델은 이에 제한되는 것은 아니지만 암, 심혈관 질환 및 다양한 면역 부전을 포함하는 거의 모든 분류의 증상에 대해 존재한다. 유사하게, 허용되는 동물 모델은 전술한 증상을 치료하는 데 있어 화학 물질의 효능 측정에 사용될 수 있다. 효능을 측정하는 모델을 선택하는 경우, 당업자는 적합한 모델, 투여량 및 투여 경로 및 용법을 선택하는 해당 기술 상태를 참작할 수 있다. 물론, 인간 임상 시험이 인간에 있어서 화합물의 효능을 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0201] 원한다면, 본 조성물은 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 투여량 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 (dispenser) 장치 내에 존재할 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속이나 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 사용설명서를 동반할 수 있다. 또한, 팩이나 디스펜서는, 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 부처 규정에 따른 형태의 용기에 결합된 사용 주의사항 (notice) 을 동반할 수 있으며, 이 사용 설명서는 인간이나 동물 투여용으로 이 약물의 형태가 정부 부처의 승인을 받았음을 나타낸다. 이 사용 설명서는, 예를 들어 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 FDA 에 의해 승인되어 라벨링될 수 있다. 적합한 약제학적 담체 내 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적합한 용기 내 위치시키고, 적응증이 라벨링될 수 있다.

[0202] 실시예

[0203] 하기 실시예는 본원에 기재된 구현예를 추가로 설명하려는 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 한정하지 않는다.

[0204] 실시예 1

[0205] 폴리-L-글루탐산 (PGA)-레티놀 조성물을 하기와 같이 도 1 에 제시된 반응식에 따라 제조했다: 폴리-L-글루탐산 (PGA, 200 mg) 을 DMF (10 mL) 에 용해시켰다. 레티놀 (10 mg) 및 EDC (30 mg) 및 DMAP (5 mg) 를 상기 용액에

첨가했다. 상기 용액을 마이크로파 조건 하에 5 분간 두었다. 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 용액에 부었다. 백색 침전물을 원심분리로 분리했다. 상기 침전물을 0.5 M 중탄산나트륨 용액에 재용해시켰다. 상기 용액을 물에 대한 투석 하에 두었다. 생성물 PGA-레티놀을 동결건조시켰다. 생성물의 정체는 ^{1}H-NMR 로 확인했다. 동일 생성물, PGA-레티놀을 또한 수득하여, 5 mg 의 레티놀로 출발하여 ^{1}H-NMR 로 확인했다.

[0206] 실시예 2

[0207] 폴리(L-γ-글루타밀글루타민) (PGGA)-레티놀 조성물을 하기와 같이 도 2 에 제시된 반응식에 따라 제조했다: 폴리(L-γ-글루타밀글루타민) (PGGA, 200 mg) 을 DMF (10 mL) 에 용해시켰다. 레티놀 (5 mg) 및 EDC (30 mg) 및 DMAP (5 mg) 를 상기 용액에 첨가했다. 상기 용액을 마이크로파 조건 하에 5 분간 두었다. 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 용액에 부었다. 백색 침전물을 원심분리로 분리했다. 상기 침전물을 0.5 M 중탄산나트륨 용액에 재용해시켰다. 상기 용액을 물에 대한 투석 하에 두었다. PGGA-레티놀 생성물을 동결건조시켰다. 생성물의 정체는 ^{1}H-NMR 로 확인했다.

[0208] 실시예 3

[0209] 파클리탁셀-PGA-레티놀 조성물을 다음과 같이 도 3 에 도시된 반응식에 따라 제조했다: 실시예 1 로부터의 PGA-레티놀 (150 mg) 을 0.2 N HCl 용액으로 산성화시켰다. PGA-레티놀의 산 형태를 원심분리로 분리하고 동결건조시켰다. 이어서, 상기 산 형태 (100 mg) 를 DMF (10 mL) 에 용해시켰다. 파클리탁셀 (10 mg), EDC (30 mg) 및 DMAP (5 mg) 를 상기 용액에 첨가했다. 상기 용액을 마이크로파 조건 하에 5 분간 두었다. 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 용액에 부었다. 백색 침전물을 원심분리로 분리했다. 상기 침전물을 0.5 M 중탄산나트륨 용액에 재용해시켰다. 상기 용액을 물에 대한 투석 하에 두었다. 상기 생성물을 동결건조시켰다. 생성물의 정체는 ^{1}H-NMR 로 확인했다.

[0210] 실시예 4

[0211] 파클리탁셀-PGGA-레티놀 조성물을 하기와 같이 도 4 에 제시한 반응식에 따라 제조했다: 실시예 2 로부터의 PGGA-레티놀 (150 mg) 을 0.2 N HCl 용액을 이용해 산성화시켰다. PGGA-레티놀의 산 형태를 원심분리로 분리하고 동결건조시켰다. 이어서, 상기 산 형태 (100 mg) 를 DMF (10 mL) 에 용해시켰다. 파클리탁셀 (10 mg), EDC (30 mg) 및 DMAP (5 mg) 를 상기 용액에 첨가했다. 상기 용액을 마이크로파 조건 하에 5 분간 정치시켰다. 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 용액에 부었다. 백색 침전물을 원심분리로 분리했다. 상기 침전물을 0.5 M 중탄산나트륨 용액에 재용해시켰다. 상기 용액을 물에 대한 투석 하에 두었다. 상기 생성물을 동결건조시켰다. 생성물의 정체는 ^{1}H-NMR 로 확인했다.

[0212] 실시예 5

[0213] Texas Red-폴리(L-글루탐산)-콜레스테롤 (TR-PGA-콜레스테롤)의 합성

[0214] 폴리(L-글루탐산) (PGA, 99.7 mg) 을 50 mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 무수 DMF (15 mL) 를 상기 플라스크에 첨가하고, 상기 현탁액을 30 분간 교반했다. 콜레스테롤 (5.9 mg), EDC (10.7 mg), 및 미량의 DMAP 를 첨가했다. 상기 혼합물을 40 시간 동안 교반했다. Texas Red (1 mL DMF 중 1 mg), EDC (300 μL, 5mg/mL DMF), 및 HOBt (300 μL, 1mg/mL DMF) 를 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 수용액 (75 mL) 에 부었다. 결과로서 수득한 혼합물을 원심분리 시험관에 이동시키고 원심분리했다. 상청액을 제거했다. 고체를 0.5 N $NaHCO_3$ 수용액 (약 60 mL) 에 용해시켰다. 이어서, 상기 용액을 탈이온수에 대해 투석하고, 0.45 μm 셀룰라 아세테이트 주사기 필터를 통해 여과하고 동결건조시켰다. TR-PGA-콜레스테롤 (90 mg) 을 수득하고, ^{1}H-NMR 및 UV-Vis 분광계로 특징분석했다.

[0215] 실시예 6

[0216] Texas Red-폴리(L-글루탐산)레티노이드 (TR-PGA-레티노이드)의 합성

[0217] 폴리(L-글루탐산 (PGA, 95.6 mg) 을 50 mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 무수 DMF (15 mL) 를 상기 플라스크에 넣고, 현탁액을 30 분 동안 교반했다. 레티놀 (5.5 mg), EDC (12.7 mg), 및 미량의 DMAP 를 첨가했다. 상기 혼합물을 40 시간 동안 교반했다. Texas Red (1 mL DMF 중 1 mg), EDC (300 μL, 5mg/mL DMF), 및 HOBt (300 μL, lmg/mL DMF) 를 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 수용액 (75 mL) 에 부었다. 결과로서 수득한 혼합물을 원심분리 시험관에 이동시키고 원심분리했다. 상청액을 제거했다. 고체를 0.5 N $NaHCO_3$ 수용액 (약 60 mL) 에 용해시켰다. 이어서, 상기 용액을 탈이온수에 대해 투석하고, 0.45 μm 셀룰라 아세테이트 주사기 필터를 통해 여과하고 동결건조시켰다. TR-PGA-레티노이드 (93 mg) 를 수득하고, ^{1}H-NMR 및 UV-Vis 분광계로 특징분석했다.

[0218] 실시예 7

[0219] Texas Red-폴리(L-ɣ-글루타밀글루타민)레티노이드 (TR-PGGA-레티노이드)의 합성

[0220] 폴리(L-ɣ-글루타밀글루타민) (PGGA, 95.5 mg) 를 50 mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 무수 DMF (6 mL) 를 상기 플라스크에 첨가하고, 상기 현탁액을 30 분간 교반했다. 레티놀 (5.0 mg), EDC (16.3 mg), 및 미량의 DMAP 를 첨가했다. 혼합물을 40 시간 동안 교반했다. Texas Red (1 mL DMF 중 1 mg), EDC (300 μL, 5 mg/mL DMF) 및 HOBt (300 μL, lmg/mL DMF) 를 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 0.2 N HCl 수용액 (75 mL) 에 부었다. 결과로서 수득한 혼합물을 원심분리 시험관에 이동시키고 원심분리했다. 상청액을 제거했다. 고체를 0.5 N $NaHCO_3$ 수용액 (약 60 mL) 에 용해시켰다. 이어서, 상기 용액을 탈이온수에 대해 투석하고, 0.45 μm 셀룰라 아세테이트 주사기 필터를 통해 여과하고 동결건조시켰다. TR-PGGA-레티노이드 (91 mg) 를 수득하고, ^{1}H-NMR 및 UV-Vis 분광계로 특징분석했다.

[0221] 실시예 8

[0222] Texas Red-덱스트란-올레산 (TR-덱스트란-올레산)의 합성

[0223] DMF 에서 하기 화합물 농축물을 제조했다:

[0224] DMF 중의 [EDC 및 HOBt] = 5 mg/mL

[0225] DMF 중의 [TR-덱스트란-Lys] = 5 mg/mL

[0226] DMF 중의 [올레산] = 3.2 mg/mL

[0227] 올레산의 용액 (25 μL, DMF 중 3.2 mg/mL) 을 EDC 및 HOBt 의 용액 (500 μL, DMF 중 5 mg/mL) 에 첨가했다. 상기 반응물을 25 분간 교반했다. TR-덱스트란-Lys 의 현탁액 (1000 μL, DMF 중 5 mg/mL) 을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 10 분간 교반했다. 물 (1 mL) 을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 용액을 탈이온수에 대해 투석하고, 0.22 μm 셀룰라 아세테이트 주사기 필터를 통해 여과하고 동결건조시켰다. TR-덱스트란-올레산 (5 mg) 을 수득하고, ^{1}H-NMR 및 UV-Vis 분광계로 특징분석했다.

[0228] 실시예 9

[0229] Texas Red-덱스트란-레티노이드 (TR-덱스트란-레티노이드)의 합성

[0230] DMF 에서 하기 화합물 농축물을 제조했다:

[0231] DMF 중의 [EDC 및 HOBt] = 5 mg/mL

[0232] DMF 중의 [TR-덱스트란-Lys] = 5 mg/mL

[0233] MDF 중의 [레티노산] = 1.2 mg/mL

[0234] 레티노산의 용액 (100 μL, DMF 중 1.2 mg/mL) 을 EDC 및 HOBt 의 용액 (500 μL, DMF 중 5 mg/mL) 에 첨가했다. 상기 반응물을 25 분간 교반했다. TR-덱스트란-Lys 의 현탁액 (1000 μL, DMF 중 5 mg/mL) 을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 10 분간 교반했다. 물 (1 mL) 을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 상기 용액을 탈이온수에 대해 투석했다. 상기 용액을 0.22 μm 셀룰라 아세테이트 주사기 필터를 통해 여과하고 동결건조시켰다. TR-덱스트란-레티노이드 (5 mg) 를 수득하고, ^{1}H-NMR 및 UV-Vis 분광계로 특징분석했다.

[0235] 실시예 10

[0236] 레티노이드 화합물의 HSC-T6 세포 흡수

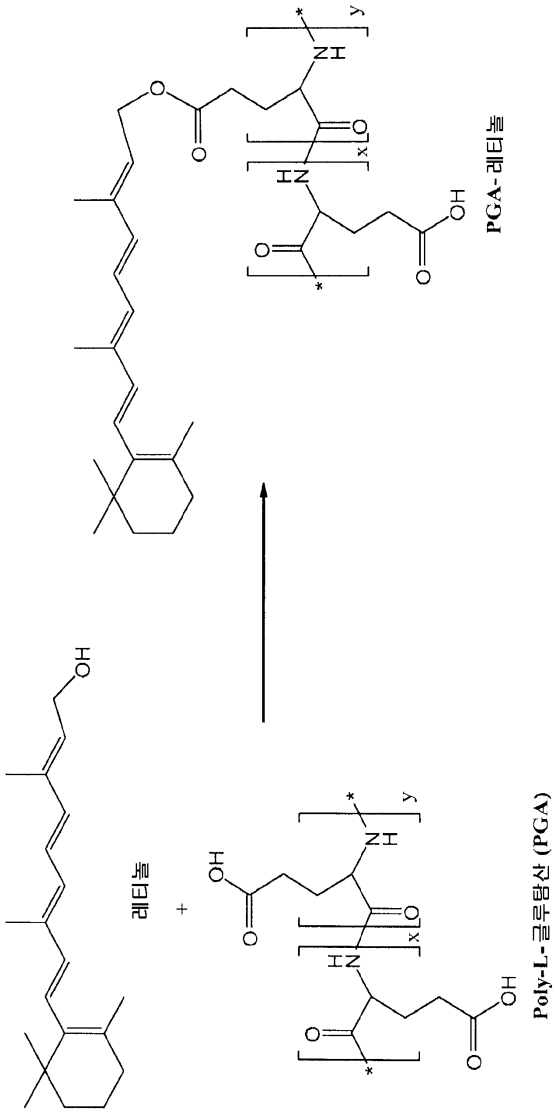
[0237] 비타민 A 결합 단백질 수용체를 발현하는 HSC-T6 세포를 실험 1 일 전에 96-웰 플레이트에 시딩했다 (웰 당 100 μL 배양 배지). 실시예 5 내지 9 에서 제조한 바와 같은 TR-GA-콜레스테롤, TR-PGA-레티노이드, TR-PGGA-레티노이드, TR-덱스트란-올레산, 및 TR-덱스트란-레티노이드를 물에 용해시켜 2 내지 4 mg/mL 원액 용액을 제조했다. 상기 용액을 배양 배지를 이용해 희석하고, 15 분간 실온에서 인큐베이션했다. 15 μL 를 세포에 첨가했다. 세포를 용액에서 인큐베이션 후, 배양 배지를 제거했다. 세포를 DPBS 로 1 회 세척하고, 신선한 배양 배지를 첨가했다 (웰 당 100 μL 배양 배지). 흡광도 (여기 및 발광 파장은 각각 560 nm 및 590 nm) 를 BioTek FLx800 96-웰 플레이트 형광 검독기로 검독하고 기록했다. 결과를 도 8 내지 9 에 제시한다.

[0238] 도 8 에서는 Texas Red-비-양이온성 중합체 담체-레티노이드의 세포 흡수와 Texas Red-비-양이온성 중합체 담체-콜레스테롤의 세포 흡수를 비교한다. 더 큰 흡광도는 더 큰 광학 밀도 및 더 큰 세포 흡수를 나타낸다. 따라서, 도 8은 레티노이드 조성물이 콜레스테롤 조성물보다 더 큰 세포 흡수를 결과로서 제공한다는 것을 설명한다. 도 9 에서는 Texas Red-덱스트란-레티노이드의 세포 흡수와 Texas Red-덱스트란-올레산의 세포 흡수를 비교한다. 도 8 과 유사하게, 더 큰 흡광도는 더 큰 광학 밀도 및 더 큰 세포 흡수를 나타낸다. 따라서, 도 9는 레티노이드 조성물이 올레산 조성물보다 더 큰 세포 흡수를 결과로서 제공한다는 것을 설명한다.

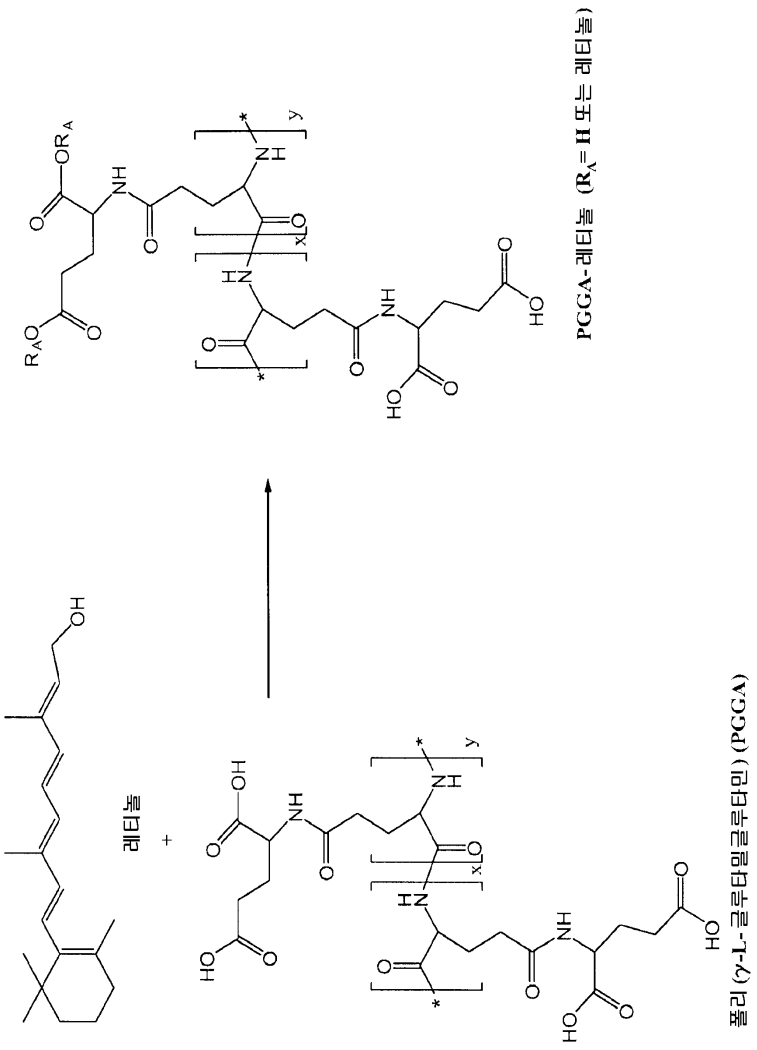
[0239] 당업자는 본 발명의 진의를 벗어나지 않으면서 무수히 많은 다양한 변경이 행해질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 형태는 단지 예시만을 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하려고 한 것이 아님을 명백히 이해하여야 할 것이다.

도면

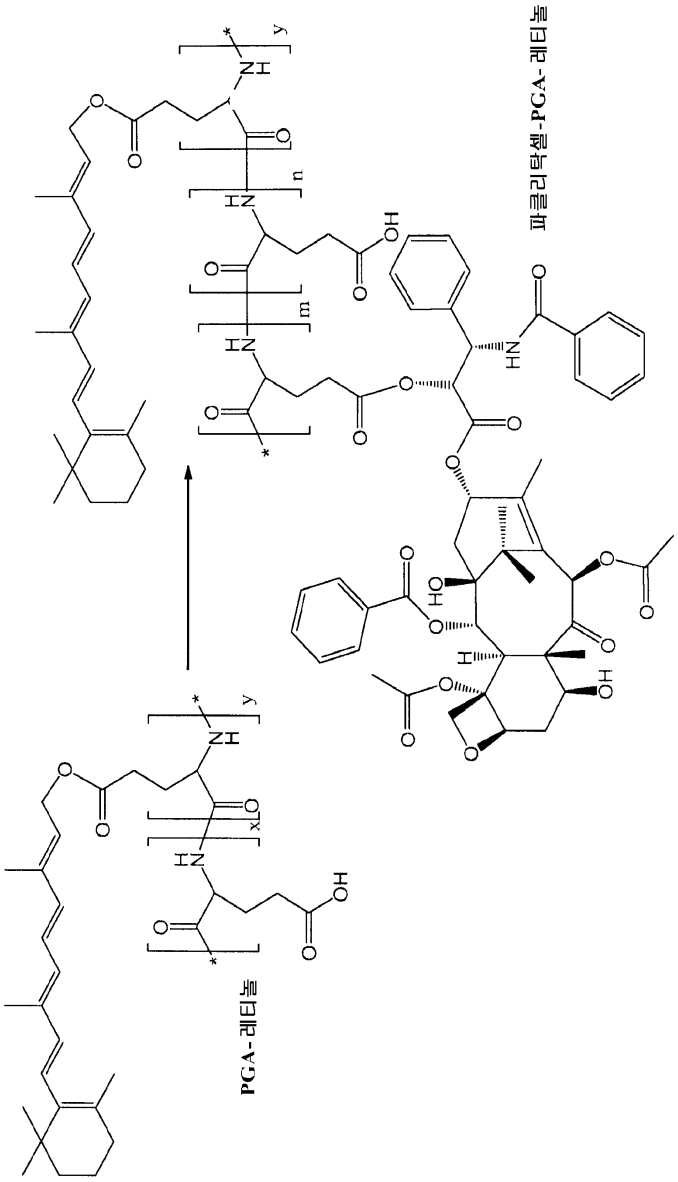
도면1



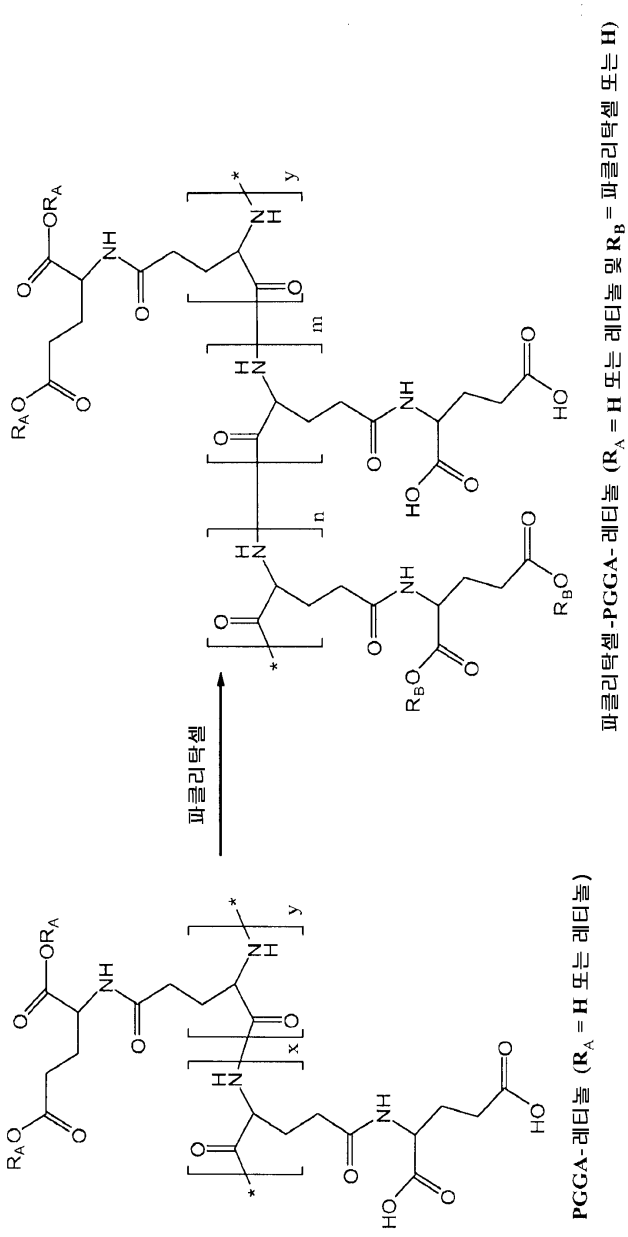
도면2



도면3



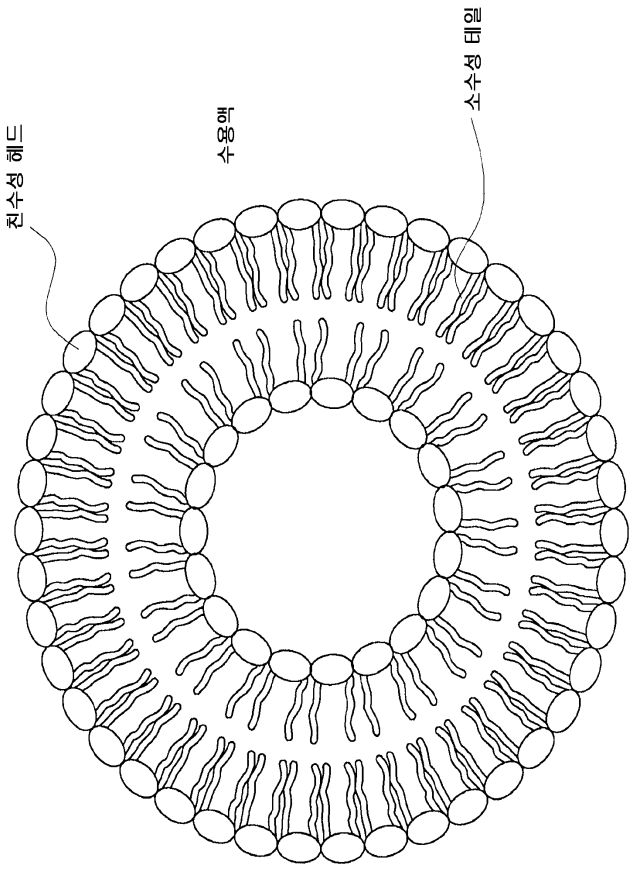
도면4



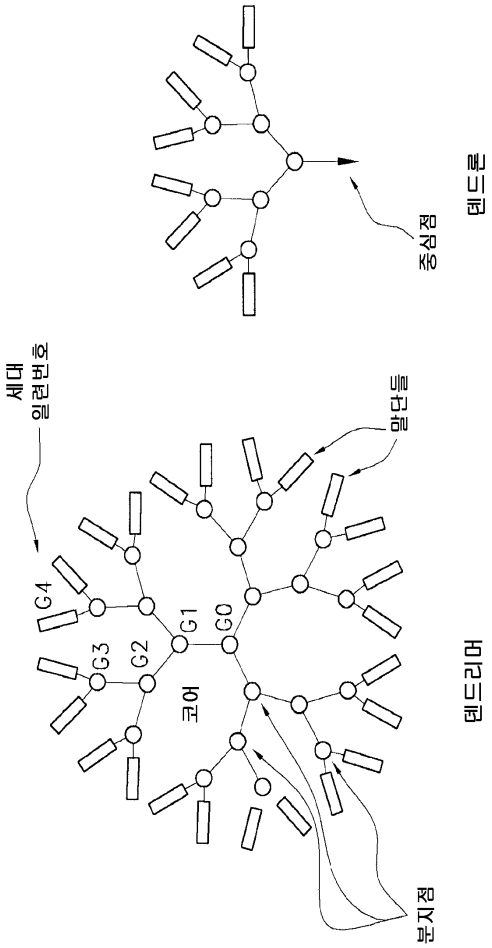
PGGA-레티놀 (R_A = H 또는 레티놀)

파클리탁셀-PGGA-레티놀 (R_A = H 또는 레티놀 및 R_B = 파클리탁셀 또는 H)

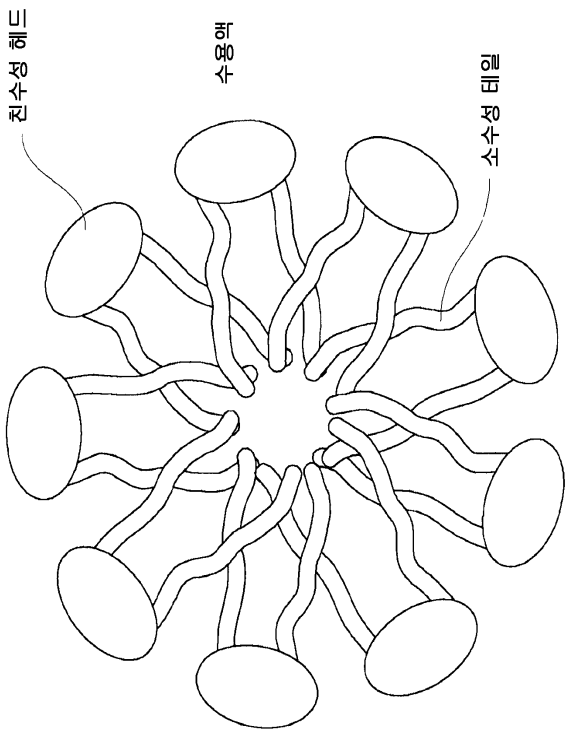
도면5



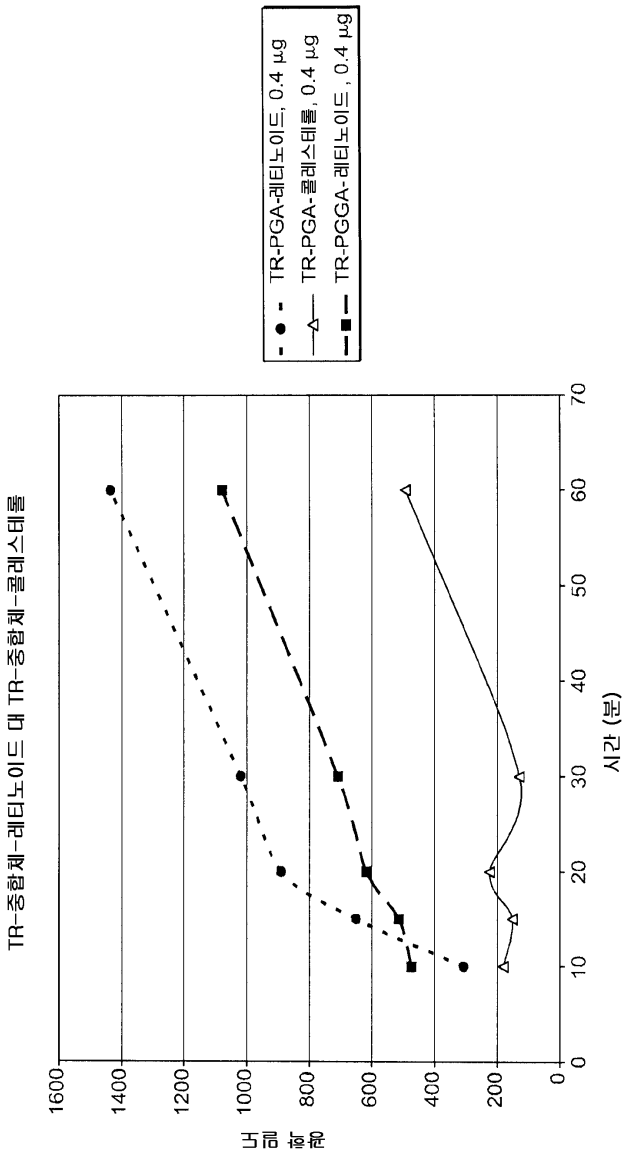
도면6



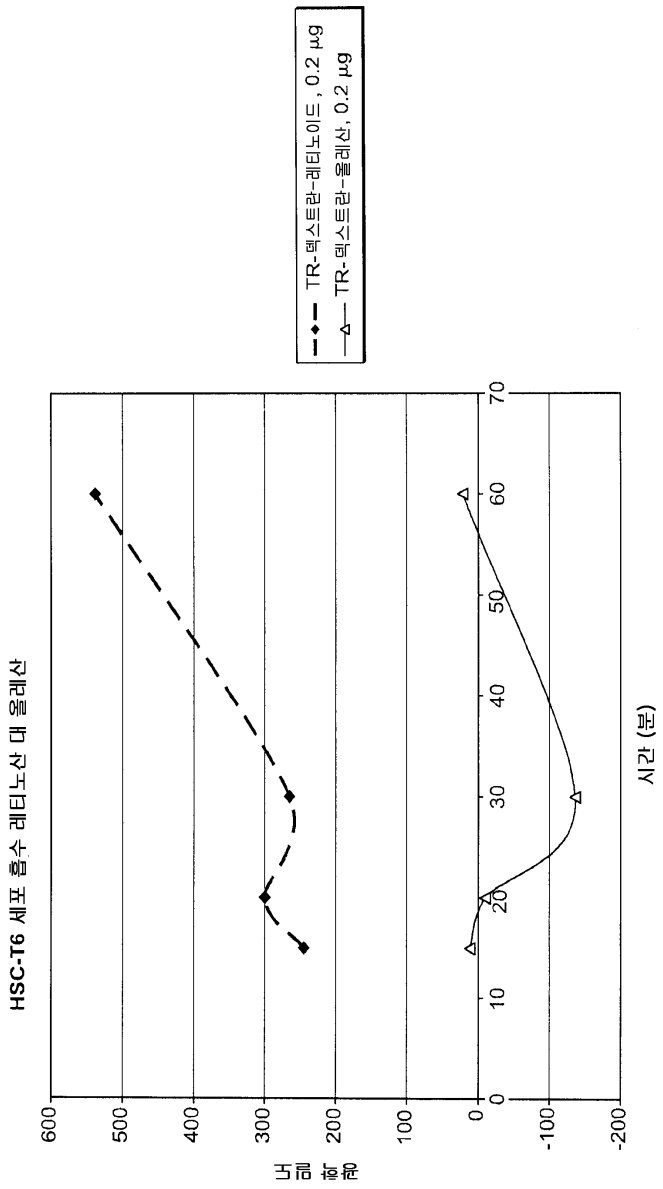
도면7



도면8


TR-중합체-레티노이드 대 TR-중합체-콜레스테롤
TR-PGA-레티노이드, 0.4 μg
TR-PGA-콜레스테롤, 0.4 μg
TR-PGGA-레티노이드, 0.4 μg
광학 밀도
시간 (분)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
0
10
20
30
40
50
60
70

도면9


HSC-T6 세포 흡수 레티노산 대 올레산
TR-덱스트란-레티노이드, 0.2 μg
TR-덱스트란-올레산, 0.2 μg
형광 밀도
600
500
400
300
200
100
0
-100
-200
0
10
20
30
40
50
60
70
시간 (분)